

UNIVERSITÉ DE PARIS — FACULTÉ DE MÉDECINE

THÈSE

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

PRÉSENTÉE PAR

LAHILLE Abel-Simon-François

Né à l'Isle-Arnès (Gers), le 6 Avril 1876

Synthèse et Critique des Théories pathogéniques

DES

HÉMOGLOBINURIES HUMAINES

Observées en Europe, principalement en France

Président : M. LE PROFESSEUR ARMAND GAUTIER

PARIS

IMPRIMERIE DES THÈSES DE MÉDECINE

OLLIER-HENRY

26, Rue Monsieur-le-Prince, 26, (VI^e Arr^t). -- PARIS

1912

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Doyen		M. LANDOUZY
Professeurs.		MM.
Anatomie		NICOLAS
Physiologie		CH. RICHET
Physique médicale.		WEISS
Chimie organique et Chimie générale		GAUTIER
Parasitologie et Histoire naturelle médicale.		BLANCHARD
Pathologie et Thérapeutique générales.		ACHARD
Pathologie médicale.		WIDAL
Pathologie chirurgicale.		TEISSIER
Anatomie pathologique.		LEJARS.
Histologie.		PIERRE MARIE.
Opérations et appareils.		PRENANT
Pharmacologie et matière médicale.		HARTMANN
Thérapeutique		POUCHET
Hygiène.		MARFAN
Médecine légale		CHANTEMESSE
Histoire de la médecine et de la chirurgie.		THOINOT
Pathologie expérimentale et comparée.		LETULLE
		ROGER
Clinique médicale.		CHAUFFARD
		GILBERT
		DEBOVE
Maladies des enfants.		LANDOUZY
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale		HUTINEL
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques		GILBERT BALLET
Clinique des maladies du système nerveux		GAUCHER
		DEJERINE
Clinique chirurgicale.		PIERRE DELBET
		QUENU
		RECLUS
Clinique ophtalmologique.		SEGOND
Clinique des maladies des voies urinaires.		DE LAPERSONNE
		LEGUEU
Clinique d'accouchements		BAR
		PINARD
Clinique gynécologique.		POZZI
Clinique chirurgicale infantile		RIBEMONT DES-
Clinique thérapeutique.		SAIGNE
		KIRMISSON
		A. ROBIN

Agrévés en exercice

MM.			
BALTHAZARD	DESGREZ	LECENE	OMBREDANNE
BERNARD	DUVAL PIERRE	LENORMANT	PROUST
BRANCA	GOUGEROT	LEQUEUX	RATHERY
BRINDEAU	GREGOIRE	LERI	REITTERER
BROCA ANDRÉ	GUENIOT	LOEPER	RICHAUD
BRUMPT	GUILLAIN	MACAIGNE	ROUSSY
CAMUS	JEANNIN	MAILLARD	ROUVIERE
CARNOT	JOUSSET ANDRÉ	MORESTIN	SCHWARTZ
CASTAIGNE	LABBE MARCEL	MULON	SICARD
CHEVASSU	LANGLOIS	NICLOUX	TERRIEN
CLAUDE	LAIGNEL-LAVAS-	NOBECOURT	TIFFENEAU
COUVELAIRE	TINE.	OKINCZYC	ZIMMERN

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MES PARENTS

A MES AMIS

A MON VÉNÉRÉ PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR ARMAND GAUTIER

PROFESSEUR DE CHIMIE ORGANIQUE ET CHIMIE GÉNÉRALE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

MEMBRE DE L'INSTITUT

MEMBRE DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE

Commandeur de la Légion d'Honneur



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A MES EXCELLENTS MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX

M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ CAMPENON

CHIRURGIEN HONORAIRE DES HÔPITAUX
Chevalier de la Légion d'Honneur

M. LE PROFESSEUR H. ROGER

PROFESSEUR A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS
MEMBRE DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE
MÉDECIN DES HÔPITAUX
Chevalier de la Légion d'Honneur

M. LE PROFESSEUR A. ROBIN

PROFESSEUR A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS
MEMBRE DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE
MÉDECIN DES HÔPITAUX
Commandeur de la Légion d'Honneur

M. LE PROFESSEUR E. KIRMISSON

PROFESSEUR A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS
MEMBRE DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE
CHIRURGIEN DES HÔPITAUX
Chevalier de la Légion d'Honneur

M. LE PROFESSEUR P. BAR

PROFESSEUR A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS
MEMBRE DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE
ACCOUCHEUR DES HÔPITAUX
Chevalier de la Légion d'Honneur

M. LE PROFESSEUR E. GAUCHER

PROFESSEUR A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS
MÉDECIN DES HÔPITAUX
MEMBRE DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE
Chevalier de la Légion d'Honneur

AVANT-PROPOS

De tout temps, l'hémoglobininurie, ce curieux phénomène pathologique caractérisé par le passage dans l'urine d'une certaine quantité d'hémoglobine dissoute, a dû frapper l'esprit des observateurs. Mais pour si intéressant que puisse être l'historique de cette affection les exigences du sujet que nous avons choisi nous font une obligation de limiter nos investigations à une époque peu reculée (1).

Encore, pour cette époque, nous n'avons pas la prétention d'utiliser ni de connaître les résultats de tous les travaux publiés en France et à l'étranger. Car il faut bien l'avouer : à mesure que la science se complique et s'étend, le nombre des auteurs et des publications s'accroît partout dans des proportions telles qu'une bibliographie complète deviendra bientôt chose difficile, pour ne pas dire impossible.

(1) Une bibliographie aussi complète que possible jusqu'à l'année 888, se trouve dans le *Dictionnaire encyclopédique des sciences médicales* à la fin de l'art. : Hémoglobininurie, par M. HENOCQUE.

A la difficulté de connaître et de réunir dans un index alphabétique tous les documents disséminés dans les recueils scientifiques, se rapportant à un même sujet, vient s'ajouter généralement hélas ! l'ignorance des langues étrangères. Quel médecin peut se vanter de lire couramment à la fois, les textes allemands, anglais, russes, italiens, hollandais, espagnols, grecs, japonais, etc.? Force est donc de se limiter.

En France, la première année faisant date dans l'histoire de l'hémoglobinurie est l'année 1880, au cours de laquelle, M. LÉPINE (de Lyon) et M. Arthur RAMLOT publièrent dans la *Revue mensuelle de médecine et de chirurgie*, le premier une « Contribution à l'étude de l'Hémoglobinurie paroxystique », suivie d'aperçus pathogéniques, le second une analyse des principaux travaux effectués à l'étranger (notamment par le professeur MURRI, de Bologne) sur « La Pathogénie de l'Hémoglobinurie *a frigore* » (1).

A partir de ce moment, l'hémoglobinurie est à l'ordre du jour, et l'année suivante, le D^r MESNET publiera sur la question un intéressant mémoire (2).

Avant 1880, l'hémoglobinurie était assez communément étiquetée *intermittente*, suivant les appellations anglaises : intermittent Hæmaturia (G. HARLEY), intermittent Hæmatinuria (GULL) ou *périodique*, suivant l'appellation allemande : periodische Hæmoglobinurie

(1) On trouvera encore d'importants renseignements bibliographiques dans le mémoire de M. A. RAMLOT, ainsi que dans celui du D^r MESNET.

(2) *Arch. gén. de méd.*, mai 1881, p. 513.

(KOBERT, KUESSNER, LICHTHEIM). M. LÉPINE, pour la raison que les accès d'hémoglobinurie n'ont pas de périodicité réelle, aime mieux se servir du terme de *paroxystique*, lequel avait déjà du reste son équivalent en Angleterre : paroxysmal Hæmaturia (PAVY), paroxysmal Hæmatinuria (W. ROBERTS). L'expression d'*Hémoglobinurie paroxystique* devait rester.

Cependant M. MESNET trouva que cette dénomination était « impropre ». Il lui préféra celle d'*hémoglobinurie a frigore* « plus correcte et mieux en rapport avec l'étiologie, et les caractères de cette affection ». Plus tard l'usage associera fréquemment les deux termes de « *paroxystique* » et de « *a frigore* ».

Pour éviter la confusion qui a régné longtemps sur la pathogénie et même sur l'étiologie de l'hémoglobinurie, il convient d'indiquer immédiatement que l'hémoglobinurie peut être l'élément le plus frappant du syndrome d'une maladie spéciale : l'hémoglobinurie paroxystique *a frigore*, ou peut n'être qu'un symptôme observé, au cours de maladies infectieuses ou au cours d'intoxications, au même titre que l'hématurie, par exemple, rencontrée dans certaines affections.

Nous aurons donc deux grandes classes d'hémoglobinuries :

A) Les *hémoglobinuries paroxystiques a frigore*, de beaucoup les plus nombreuses et, par cela même, les plus importantes à connaître ;

B) Les *hémoglobinuries symptomatiques*, consécutives à une infection microbienne ou à une intoxication.

Ces deux classes, quoique présentant des caractères communs, (altération sanguine reconnaissable à la destruction globulaire, à la teinte subictérique des téguments; etc.) se différencient par l'histoire clinique et surtout par les causes déterminantes.

Quelle est la sémiologie de l'hémoglobinurie *a frigore* ?

Un sujet de n'importe quel âge et de n'importe quel sexe, présentant des signes d'anémie plus ou moins prononcée (pâleur du visage et des muqueuses, fatigue au moindre effort) ou bien ayant conservé les apparences d'une bonne santé, est pris subitement, à l'occasion d'un refroidissement, de malaise, de sensation de constriction pénible à l'épigastre, d'engourdissement et de cyanose des extrémités, puis de frissons, de rachialgie, de céphalalgie, de nausées, de fièvre et parfois de vomissements. C'est au cours de cette période que se produirait l'*hémoglobinémie*.

Ces phénomènes subjectifs, objectifs ou fonctionnels constituent la crise proprement dite et sont de courte durée. Nous insistons sur la dissociation de l'hémoglobinémie ou crise prémonitoire et de l'hémoglobinurie ou symptôme secondaire qui se révèle relativement tardivement dans les urines, quand le malade cède au besoin de vider sa vessie. C'est pour avoir rattaché la phase aigüe de la maladie au pissement de l'hémoglobine que bien des erreurs d'interprétation ont été commises. Ceci dit, nous reprenons la description du tableau clinique de l'hémoglobinurie paroxystique.

Trois quarts d'heure à une heure environ après le début des symptômes énoncés précédemment, tout semble rentrer dans l'ordre, le malade n'éprouve plus rien d'anormal si ce n'est un peu d'abattement. C'est alors que l'hémoglobinurie se manifeste. Les urines émises présentent une coloration foncée suivant une gamme ascendante jusqu'à un maximum plus ou moins accentué (couleur vin de malaga, par exemple), selon l'intensité du refroidissement et la prédisposition du sujet, puis descendante jusqu'à coloration normale. Un peu avant l'émission d'hémoglobine l'urine est légèrement albumineuse. Pendant la durée de l'hémoglobinurie l'urine est albumineuse, peu abondante, contient, avec l'hémoglobine (1) de l'urobiline mais pas de pigments biliaires proprement dits, sauf exceptions, très rares.

Le sédiment renferme des cylindres granuleux et ferrugineux, des urates, des globules blancs et généralement pas de globules rouges.

Dans les fortes crises le foie s'hypertrophie légèrement ; la rate est plus souvent hypertrophiée que le foie.

Une teinte subictérique nette des téguments et des conjonctives accompagne la plupart des accès hémoglobinuriques prolongés. Hématologiquement on constate de l'hypoglobulie, ce qui est tout à fait rationnel, car on a évalué à 1/60 environ la quantité d'hématies devant être détruites pour que puisse se manifester le symptôme hémoglobinurie.

(1) La méthémoglobine a été quelquefois signalée.

L'hémoglobininurie qui suit la crise essentielle, prémonitoire, ne dure guère que quelques heures, rarement plusieurs jours. L'albumine des urines suit une marche parallèle à celle de l'hémoglobine.

Des sueurs profuses et une diurèse assez abondante marquent la fin de l'atteinte.

Les récidives sont fréquentes ; la convalescence est rapide.

Cependant tous les cas ne sont pas uniformes et exactement superposables. Ainsi on verra, chez le même malade, des causes identiques provoquer tantôt de simples poussées d'albuminurie légère sans hémoglobininurie, tantôt des accès nettement hémoglobininuriques (1).

Certains hémoglobininuriques ont des antécédents infectieux, (syphilis, scarlatine, fièvre typhoïde, pneumonie, rhumatisme). Or on sait que les maladies infectieuses produisent des anticorps dont la présence dans le sang est susceptible d'influencer soit le mécanisme habituel de l'hémoglobininurie, soit les résultats des recherches biologiques (2).

D'autres présentent des signes locaux d'altérations sanguines : œdèmes circonscrits, érythèmes (3), des

(1) MILLARD, HONTANG et JACQUINOT. — Note sur un cas d'hémoglobininurie paroxystique a frigore. — *Soc. méd. des hôp.* 13 avril 1888² p. 175.

(2) MORO, NODA et BENJAMIN ont décelé chez leur malade la présence de deux sensibilisatrices. Hémoglobininurie paroxystique et hémolyse in vitro. Analyse par A. LEMIERRE in *Gazette des Hôpitaux*, 1909, n° 95, p. 1201.

(3) F. WIDAL et P. ROSTAINE. Sérothérapie préventive de l'attaque d'hémoglobininurie paroxystique. *Soc. de biol.* 24 février 1906, p. 407.

troubles vaso-moteurs (1), des arthropathies et même de la polyglobulie (2).

L'hémoglobinurie *a frigore*, enfin, peut s'accompagner d'hématurie que traduit la présence de globules rouges dans le dépôt urinaire. (3)

Une maladie, aussi complexe par ses modalités, doit nécessairement avoir une pathogénie difficile à saisir. Elle fera l'objet de la première partie de notre travail

Quelques considérations générales sur les rapports des hémoglobinuries, en général, avec les ictères hémolytiques feront l'objet de la deuxième partie.

Quant aux hémoglobinuries symptomatiques, malgré leur variété, elles ne prêteront, dans notre thèse, qu'à un développement en rapport, autant que possible, avec les faits cliniques observés.

Nous aurions obtenu un trop beau résultat si tous les cas d'hémoglobinurie observés rentraient dans l'une ou l'autre des deux grandes classes que nous avons énoncées. Malheureusement il en est de très embarras-

(1) Lucien ROQUES. Troubles vaso-moteurs chez un malade atteint d'hémoglobinurie paroxystique *a frigore*. *Soc. méd. des hôp.* 18 février 1898, p. 135.

(2) L. TIXIER et J. TROISIER. Arthropathies antotoxiques dans un cas d'hémoglobinurie paroxystique. *Gazette des hôp.* 16 déc. 1909, p. 1795.

(3) G. HAYEM. Nouvelle contribution à l'étude de l'hémoglobinurie paroxystique. *Soc. méd. des hôpitaux.* 8 mars 1889, p. 129.

Ch. ACHARD et E. FEUILLÉ. Hémoglobinurie paroxystique. *Soc. méd. des hôpitaux.* 7 février 1908, p. 223.

sants. Voici, par exemple, un brightique qui subit des attaques d'hémoglobinurie (1) dans son lit, à l'hôpital, puis un jeune homme qui urine de l'hémoglobine à l'occasion d'une marche (2), puis encore une fillette qui subit un accès hémoglobinurique, par le seul fait de se lever du lit, de quitter la position horizontale (3).

Guidé par la seule préoccupation de formuler des opinions motivées, nous avons relevé avec le plus grand soin les observations d'hémoglobinurie publiées dans les principaux recueils médicaux français, depuis 1880. Nous nous sommes efforcé d'en coordonner aussi clairement et aussi succinctement que possible les éléments les plus instructifs, en nous imposant, comme règle absolue, de ne pas écarter systématiquement les résultats des recherches éparses ou les conclusions des divers auteurs, de nature à compliquer ou à allonger notre sujet. Il restera des points obscurs à élucider.

Nous reconnaissons sans peine que l'étude de l'hémoglobinurie est hérissée de difficultés. Les expériences touchant au humeurs de l'organisme, au sang principalement, sont des plus délicates. Elles demandent pour

(1) R. LÉPINE. Contribution à l'étude de l'hémoglobinurie paroxystique. *Revue mens. de méd. et de chir.* 1880. p. 722

(2) A. ROBIN. De l'hémoglobinurie paroxystique provoquée par la marche. *Soc. méd. des hôp.* 13 avril 1888, p. 181.

(3) COMBY. Hémoglobinurie paroxystique. *Traité des maladies de l'enfance*. 2^{me} édition, p. 727.

être bien conduites des opérateurs exercés, patients, consciencieux, ne se contentant pas d'à peu près. Il serait de toute nécessité, pour rendre les travaux des divers expérimentateurs comparables entre eux, d'adopter des méthodes d'analyses partout identiques. Par ce moyen, on éviterait, nous en avons l'absolue conviction, bien des pertes de temps, bien des déductions incertaines ou fausses résultant de façons vicieuses ou dissemblables d'opérer et d'apprécier. La littérature médicale en serait moins confuse et les découvertes pour être moins nombreuses n'en seraient que mieux établies et plus stables.

Déjà, en ce qui concerne les recherches sur les hémolysines MM. MACAIGNE et PASTEUR VALLERY-RADOT (1) viennent de rentrer dans une excellente voie en donnant de judicieux conseils et en précisant d'utiles indications sur la technique à suivre. Il serait à désirer que ces conseils et ces indications fussent complétés par les principaux spécialistes de chimie biologique et pathologique, réunis en comité, ou si l'on préfère, en congrès.

(1) Recherches sur les hémolysines. Equilibre hémolytique. *Gazette des hôpitaux* 1911, p. 1993.

PREMIÈRE PARTIE

De l'Hémoglobinurie paroxystique a frigore

CHAPITRE I

Hypothèse de l'hémoglobinurie par hémoglobinémie d'origine globulaire

D'après cette théorie la dissolution des globules rouges s'opère dans le plasma sanguin circulant (hémoglobinémie) et, secondairement, l'hémoglobine dissoute est rejetée par les reins (hémoglobinurie).

Cette opinion, paraissant s'appuyer sur des faits cliniques et sur des expériences de physiologie pratiquées sur des animaux, fut principalement soutenue, à l'origine, par KUESSNER, EHRLICH, LICHTHEIM, LÉPINE, DU CAZAL, SALLE.

Le professeur LICHTHEIM, par exemple, basait sa croyance sur ce que des injections veineuses d'eau et des injections hypodermiques de glycérine reproduisaient expérimentalement la dissolution des globules *in vivo*.

KUESSNER dit explicitement que le sérum d'un malade examiné par lui, à plusieurs reprises, pendant l'accès hémoglobinurique, était rouge cerise.

L'expérience d'EHRlich que M. LÉPINE a plusieurs fois répétée sur un de ses malades semble démonstrative.

« Si, en effet, écrit M. LÉPINE (1), on lie à sa base le doigt d'un malade hémoglobinurique, mais hors du moment d'un accès, et qu'on plonge la main dans l'eau très froide, on crée artificiellement dans le réseau sanguin de ce doigt lié, une hémoglobinurie circonscrite, dont on peut constater l'existence, soit en faisant pénétrer une goutte de sang dans un tube capillaire, auquel cas on voit, quand la séparation du caillot est terminée, que le sérum est plus ou moins coloré, soit en examinant une goutte de sang au microscope entre deux lames; on trouve alors les hématies très décolorées, presque réduites à l'état d'ombres et nageant dans un sérum fortement jaune. Chez un sujet sain cette expérience du doigt lié et refroidi ne produit rien de semblable. »

M. LÉPINE, accordant une valeur décisive à l'expérience précédente, n'hésite pas à admettre comme certaine la dissolution des globules rouges dans le réseau capillaire cutané.

M. SALLE, d'après les remarques faites sur un malade

(1) R. LÉPINE, Pathogénie de l'hémoglobinurie. *Soc. méd. des hôp.* 24 février 1888, p. 81.

observé par lui pendant près de deux ans (1) pense que la cause de l'hémoglobinurie est un *processus sanguin*, auquel il associe « un trouble nerveux occasionné par ce processus même ».

Récemment M. WIDAL et ses élèves : MM. ROSTAINE, ABRAMI et BRULÉ, ont apporté une nouvelle et importante confirmation de l'origine sanguine de l'hémoglobinurie. En recueillant directement le sang veineux de tous les hémoglobinuriques observés, dans le liquide de Marcano, ils constatèrent après centrifugation immédiate une teinte fortement rosée du mélange (2). L'hémoglobiniémie a également été affirmée par MM. MORO, NODA et BENJAMIN dans une observation des plus intéressantes (3).

La dissolution de l'hémoglobine dans le plasma, précédant l'hémoglobinurie, semblait donc indiscutable.

Comment se faisait-il alors que ce phénomène eut passé inaperçu, comme nous le verrons dans la suite, aux yeux d'observateurs exercés qui l'ont cependant attentivement recherché ?

Voici l'explication donnée par M. Widal :

« Au cours de l'attaque d'hémoglobinurie, la destruction globulaire se fait en masse, mais elle est immédiate. La présence de l'hémoglobine dans le sang n'a

(1) SALLE, médecin-major. Hémoglobinurie. *Soc. méd. des hôp.* 12 avril 1888, p. 169.

(2) F. WIDAL et P. ROSTAINE. Insuffisance d'antisensibilisatrice dans le sang des hémoglobinuriques. *Soc. de biol.* 18 février 1905, p. 321.

(3) MORO, NODA et BENJAMIN, *loc. cit.*

qu'une durée quasi-instantanée, si bien que la réalité même de l'hémoglobinémie a été longtemps méconnue par de nombreux auteurs. L'hémoglobine mise en liberté pendant la crise ne séjourne pas dans l'organisme : elle est aussitôt éliminée par les urines et rapidement cette élimination est complète. L'ictère n'a pas le temps d'apparaître sauf dans les cas où, par exception, la crise se prolonge anormalement (1) ».

Ainsi donc l'hémoglobine en solution faible dans le plasma passerait dans les urines en plus grande abondance : il se produirait au niveau des reins, comme pour l'urée, un travail de concentration. S'il est permis de comparer un colloïde avec un cristalloïde, cette interprétation paraît très logique, et aujourd'hui la théorie de l'hémoglobinurie par hémoglobinémie rallie la presque unanimité des suffrages.

(1) WIDAL. — *Soc. méd. des hôp.* 30 oct. 1908, p. 418. WIDAL, ABRAMI et BRULÉ. Les ictères hémolytiques acquis. *Congrès français de médecine*, Lyon 1911, p. 237. (A. Rey, éd. de l'Université de Lyon.

CHAPITRE II

Comment se produit l'hémoglobininémie ?

Ici encore on a émis plusieurs théories :

a) *Théorie de l'hémolyse par action combinée du système nerveux et du froid.* — Nous citerons, pour mémoire seulement, le rôle hémolysant du système nerveux invoqué par quelques auteurs conjointement avec l'action du froid. Ainsi, M. SALLE a fait de l'hémoglobininurie « une névrose vaso-motrice et de nature hémopathique, ayant pour caractère d'être constante et de présenter des exacerbations paroxystiques sous l'influence de causes extérieures agissant sur la peau, telles qu'un refroidissement brusque ». (1) D'après M. CAUFFARD « le réflexe est l'acte initial, nécessaire, à la crise ; en dehors de lui la toxémie destructive des globules rouges n'existe qu'en puissance, à l'état virtuel ». (2)

M. GILBERT considère aussi cette maladie comme une névrose vaso-motrice se rapprochant par certains côtés de la maladie de RAYNAUD (3).

(1) SALLE *loc. cit.*

(2) in DEBOVE, ACHARD et CASTAIGNE. *Manuel des maladies des reins et des capsules surrénales*. 1906.

(3) GILBERT et LITTRÉ. *Dict. de méd., de chir et de pharm.*, éd. 1908, p. 778.

b) *Théorie de l'hémolyse par action plasmatique.* — Autrement sérieuse est la théorie qui a été émise par M. M. WIDAL et ses élèves sous le nom d'*hémolyse par action plasmatique* (1).

Cette théorie procède des récentes découvertes sur le mécanisme de l'hémolyse par les sérums (Travaux d'EHRlich et de MORGENROTH, de BORDET, etc.). Actuellement on reconnaît pour ainsi dire unanimement que l'hémolyse résulte de la fixation successive de l'*amboceptor* ou *sensibilisatrice* et du *complément* ou *alexine* par le globule rouge, assimilé à une cellule.

MM. WIDAL et ROSTAINE utilisent la technique imaginée par DONATH et LANDSTEINER pour déceler la sensibilisatrice hémolytique. Cette technique consiste à mélanger des globules rouges humains quelconques avec le sérum ou le plasma oxalaté ou citraté d'un hémoglobinurique. On expose ce mélange pendant une demi-heure à la température de 0° ou même à celle de 5° ou de 10°, puis on le transporte à l'étuve pendant deux heures à 37°. On constate après ce temps une hémolyse très nette. (2)

Si le mélange était placé directement à 37° sans subir un refroidissement préalable, l'hémolyse ne se produirait pas.

Cette épreuve du refroidissement *in vitro* décèle tout

(1) WIDAL, ABRAMI et BRULÉ. Hémolyse par fragilité globulaire et Hémolyse par action plasmatique. *Soc. de biol.* 19 oct. 1900, p. 346.

(2) WIDAL et ROSTAINE. Insuffisance d'antisensibilisatrice etc. *loc. cit.*

simplement une autolysine. Elle reproduit à peu près comme l'ont dit MM. WIDAL et ROSTAINE, l'image de l'attaque de l'hémoglobinémie développée sous l'influence du froid. Voici comment DONATH et LANDSTEINER interprétaient le mécanisme de leur réaction : Sous l'action du froid la sensibilisatrice de l'hémolysine circulant librement dans le plasma à la température normale du corps se fixe sur les hématies. Puis à chaud (37°) le complément est absorbé par le protoplasma sensibilisé des globules et l'hémolyse s'opère. Cette explication était conforme aux découvertes de M. BORDET sur les sérums hémolytiques formés aux dépens même de l'organisme, au cours de certaines maladies.

MM. WIDAL et ROSTAINE ont donné de l'épreuve de DONATH et LANDSTEINER une interprétation différente. On suppose que dans un sérum normal sensibilisatrice et antisensibilisatrice sont en état d'équilibre constant, neutralisant sans cesse leur action antagoniste.

Or, MM. WIDAL et ROSTAINE se basant sur une série d'expérimentations ont cru voir que cet équilibre est instable dans le plasma des hémoglobinuriques, qu'il se détruit quand interviennent certaines causes dont la plus fréquente est le froid.

« Sous l'influence du refroidissement, disent-ils, l'antisensibilisatrice plus fragile, plus frileuse, pour mieux dire, trahit sa faiblesse ; elle ne suffit plus à neutraliser la sensibilisatrice qui, plus résistante, se libère de son action frénatrice pour se fixer en partie, à froid,

sur les globules rouges et provoque l'hémoglobiniémie... » (1).

L'addition d'une quantité même faible d'antisensibilisatrice à un plasma dont la sensibilisatrice est plus puissante lui fait perdre ses propriétés hémolysantes. Pour ces auteurs, il y aurait donc hémoglobinurie par insuffisance d'antisensibilisatrice dans le sang, et ils rapportent plusieurs observations à l'appui de leur opinion.

Une d'entre elles mérite d'être rappelée (2) :

Il s'agit d'une jeune fille de 18 ans, hémoglobinurique depuis l'âge de 3 ans, et qui présente au froid une sensibilité telle qu'à partir du mois de septembre de chaque année elle ne peut guère sortir sans avoir une crise d'hémoglobinurie. La violence de la crise varie suivant l'intensité et la durée du refroidissement. Elle commence par une sensation de froid aux pieds. Parfois, au moment où la crise éclate apparaissent au niveau des membres inférieurs, soit un érythème ortié, soit des plaques ecchymotiques. Un frisson survient lorsque l'hémoglobinurie a déjà fait son apparition. Au moment où la crise d'hémoglobinurie atteint son maximum d'intensité, la malade éprouve des douleurs lombaires violentes suivies d'une sensation de courbature intense.

Une immersion des mains de courte durée (15 minutes) dans de l'eau froide (à 10°) provoque une crise d'hémoglobinurie se déroulant pendant trois heures environ avec hémoglo-

(1) WIDAL et ROSTAINE. Insuffisance d'antisensibilisatrice dans le sang d'un hémoglobinurique. *Soc. de biol.* 25 février 1905, p. 370.

(2) WIDAL et ROSTAINE. Sérothérapie préventive, etc., loc. cit.

binémie préalable et apparition sur la peau d'éléments éruptifs, comparables à ceux observés au cours des crises spontanées, et d'œdèmes segmentaires localisés aux doigts trempés dans l'eau froide.

L'épreuve de Donath et Landsteiner a toujours été positive et la sensibilisation des globules rouges, sous l'influence du froid, a été reconnue imputable à une insuffisance d'antisensibilisatrice, puisque, chez cette malade, des injections de sérum antisensibilisateur obtenu sur cheval, ont empêché l'éclosion de nouvelles attaques d'hémoglobinurie sous l'influence du refroidissement des mains dans de l'eau presque glacée.

Quelle que soit l'interprétation de la réaction de DONATH et LANDSTEINER, qu'il y ait formation de sensibilisatrice hémolytique ou insuffisance d'antisensibilisatrice, cette réaction a pu paraître, à juste titre, comme spécifique de l'hémoglobinurie paroxystique *a frigore*.

M. WIDAL et ses collaborateurs l'ont trouvée constamment positive dans une série d'observations (1). MM. ACHARD et FEUILLIÉ (2) l'ont constatée dans un cas d'hémoglobinurie en même temps que la possibilité de provoquer des accès par l'épreuve d'EHRlich et que la facilité de redissolution du caillot du sang recueilli au membre supérieur refroidi. MM. MORO, NODA et BENJAMIN l'ont également observée (3).

(1) WIDAL, ABRAMÍ et BRULÉ. *Loc. cit.*

(2) Ch. ACHARD et E. FEUILLIÉ. Hémoglobinurie paroxystique, etc. *loc. cit.*

(3) *Loc. cit.*

Le terme d'hémolyse par *action plasmatique* due à la présence d'une autolysine engendrée par un anticorps ou à l'insuffisance d'antisensibilisatrice correspondant aux hémoglobinuries *a frigore*, était donc chose des mieux appropriés.

L'hémoglobinurie *a frigore* paraissait d'autant mieux une entité morbide qu'elle ne présentait selon MM. WIDAL et ses élèves aucune ressemblance avec les ictères hémolytiques. Chez ceux-ci la diminution de la résistance globulaire, recherchée d'après la méthode de VAQUEZ et RIBIERRE, modifiée par CHAUFFARD et RENDU ou par le procédé des hématies déplasmatisées, imaginé par WIDAL, ABRAMI et BRULÉ, était le caractère dominant, tandis que chez l'autre la résistance globulaire avait été trouvée normale dans plusieurs cas successifs, (1) non seulement dans l'intervalle des crises mais aussi au moment même où, sous l'influence du froid, commençait à apparaître l'hémoglobinurie.

Cependant des travaux ultérieurs ne devaient pas présenter la même régularité dans les résultats. C'est d'abord une observation de MM. ACHARD et FEUILLÉ qui relate une faible diminution de la résistance globulaire sous l'action du froid : Début de l'hémolyse 50, hémolyse intense 42, hémolyse totale 38 avant l'action du froid, contre H¹ 44, H² 40, H³ 34, après l'action du froid. (2)

(1) Dans les 4 cas signalés in « Les ictères d'origine hémolytique » par WIDAL, ABRAMI et BRULÉ. *Arch. des mal. du cœur et des vaisseaux*, mars 1908.

(2) Ch. ACHARD et E. FEUILLÉ *loc. cit.*

Puis, c'est une observation de MM. CHAUFFARD et TROISIER, qui apporte de nouveaux faits (1).

Il s'agit d'un homme encore jeune, chez qui la réaction de Donath et Landsteiner n'a pu être pratiquée il est vrai, mais qui a subi trois crises d'hémoglobinurie avec poussée de fièvre et d'ictère, sans refroidissement, ni cause nette. La résistance globulaire est diminuée et les hématies granuleuses, autre caractère des ictères hémolytiques, se montrent, dans la proportion de 12 à 14 o/o.

Vient ensuite l'observation très détaillée de Foix et SALIN (2) dont voici un résumé :

Il s'agit d'un homme âgé de 64 ans chez qui on note : 1° des accès hémoglobinuriques fréquents, alternant avec des crises de simple albuminurie, survenant à l'occasion d'un refroidissement ; 2° un teint jaune, cholémique du malade, d'origine vraisemblablement hémolytique, au moment des grandes crises ; 3° la présence d'un sédiment urinaire donnant la réaction des sels ferriques. Les examens pratiqués sur le sang ont montré 1° que le sérum pendant la crise ou en dehors de la crise n'avait d'action hémolysante ni sur les globules du malade, ni sur les globules normaux. Donc, pas d'autolysine,

(1) A. CHAUFFARD et J. TROISIER. « Deux cas d'ictère hémolytique ». *Soc. méd. des hôp.* 30 octobre 1908, p. 413.

(2) Ch. FOIX et H. SALIN. Un cas d'hémoglobinurie paroxystique a frigore » par altération globulaire. *Soc. méd. des hôp.*, 31 décembre 1909.

ni d'isolysine. (Au contraire, le sérum paraît doué de propriétés antihémolysantes spéciales vis-à-vis de ses propres globules, car ceux-ci n'ont jamais été hémolysés même lorsqu'ils étaient détruits d'une façon complète et rapide par les sérums normaux.)

2° Que les globules du malade sont nettement hémolysés par la plupart des sérums humains, ce qui est l'indice d'une fragilité globulaire spéciale, vis-à-vis des substances hémolysantes contenues dans les sérums normaux.

Enfin, la diminution de la résistance globulaire, mesurée par le procédé des hématies déplasmatisées (pendant la crise: Hⁱ 54, H totale 45; en dehors de la crise: Hⁱ 51, H totale 41) la présence d'hématies granuleuses plus accentuée pendant l'accès (10 o/o) qu'en dehors (7 o/o), le laquage progressif du sérum après coagulation du sang, viennent confirmer l'altération globulaire. L'on a donc ici non un sérum altéré ou modifié détruisant des globules normaux, mais des globules altérés et fragiles détruits par un sérum normal.

Il est bon d'ajouter que l'urine de ce malade n'a présenté à aucun moment d'action globulicide.

Après MM. FOIX et SALIN, M. LÉVY-VALENSI, ayant eu l'occasion d'étudier deux cas d'hémoglobinurie dans le service et sous la direction de M. le professeur Roger (1), constate, chez ses deux malades, une fragilité globulaire, entraînant une destruction des globules, lente entre les crises, plus marquée au moment des cri-

(1) J. LÉVY-VALENSI. Considérations à propos de deux cas d'hémoglobinurie paroxystique. *Gazette des hôp.* 29 sep. 1910, p. 1515.

ses ; il n'existe pas d'hémolysines spéciales dans le sérum, mais les deux cas s'accompagnent « d'ictère hémolytique » par amoindrissement de résistance globale, avec teinte subictérique des téguments et coloration nettement jaune des conjonctives.

Les hématies de l'un de ces malades, présentent en outre, comme celles du malade de FOIX et SALIN, une fragilité spéciale des globules rouges au sérum normal puisqu'elles s'y dissolvent.

Enfin le foie et la rate sont légèrement hypertrophiés chez tous deux et même douloureux à la pression chez l'un d'eux.

A signaler aussi la réaction ferrique du dépôt urinaire et une odeur aromatique spéciale des urines. MM. FOIX et SALIN, M. LÉVY-VALENSI n'ont pas manqué d'essayer sur leurs malades respectifs l'épreuve de DONATH et LANDSTEINER : elle a toujours été négative, tandis que celle d'EHRlich était positive.

En réalité l'épreuve de DONATH et LANDSTEINER manque fréquemment. C'est ainsi que MEYER et EMMERICH, HIJMANS VAN DEN BERGH, MORO, NODA et BENJAMIN, apportent des faits négatifs ; GRAFF et MULLER ne l'ont observée qu'une fois sur 7 cas (1).

D'autres auteurs ont dû modifier le procédé, changeant ainsi sa valeur, en laissant, par exemple, cinq

(1) Cité de FOIX et SALIN, *loc. cit.*

heures à 37° au lieu de deux (1) pour obtenir un résultat positif.

Bref, à l'heure actuelle et de l'avis même de ses inventeurs, l'épreuve de DONATH et LANDSTEINER ne doit pas être considérée comme spécifique de l'hémoglobinurie paroxysmique *a frigore* (2).

c) *Théorie de l'hémolyse par fragilité ou altération globulaire.* — A côté des hémoglobinuries *a frigore* par action plasmalique il faut admettre des hémoglobinuries *a frigore* par altération globulaire.

Cette notion est tout à fait conforme aux données de la physiologie. Qui dit hémolyse dit destruction ou détérioration des hématies.

« L'hémolyse sera considérée comme étant la suite d'une altération des rapports normaux entre le contenu liquide des hématies, leur paroi et le milieu extérieur. Elle signifie, avant tout un état de souffrance du globe, une altération de la paroi globulaire. La diffusion de l'hémoglobine n'est qu'une conséquence plus ou moins lointaine, plus ou moins contingente » (3).

(1) L. TIXIER et J. TROISIER. Arthropathies auto-toxiques, etc., loc. cit.

(2) Dans certains cas l'absence du phénomène de Donath et Landsteiner est imputable au manque d'alexine ou complément. Si l'on vient, en effet, à ajouter au mélange non hémolysé de sérum et de globules du malade quelques gouttes de sérum normal humain frais l'hémolyse peut se faire aussitôt.

D'autre part, l'injection de certaines substances telles que les peptones, le sérum d'animaux normaux et immunisés, en faisant disparaître temporairement le complément, empêchent le phénomène de Donath et Landsteiner. [GLAESSMER et PICK, *Sem. méd.* 28 février 1912, p. 99].

(3) P. NOLF. Hémolyse. *Dict. de physiologie.* par Ch. RICHEL. Ed. 1909, p. 397.

Encore toute altération de la paroi n'entraîne pas la diffusion de l'hémoglobine. Celle-ci ne caractériserait que les altérations s'accompagnant d'une augmentation de perméabilité des parois globulaires. « Il n'y a pas proportionnalité nécessaire entre l'altération globulaire et la diffusion ».

Quoiqu'il en soit, l'hypothèse émise par M. WIDAL et ses élèves n'est pas infirmée ; elle est simplement élargie.

A l'expression *d'hémoglobinuries a frigore par action plasmatique* on substituera le terme plus général, plus complet *d'hémoglobinuries a frigore par dyscrasie sanguine*, l'altération ou la modification pouvant plus spécialement porter, à un moment précis, sur le plasma ou sur les hématies.

Au dire de certains auteurs, la fragilité globulaire serait même le stigmate révélateur le plus fréquent de la présence d'une hémolysine dans le sang, les hémolysines ayant une tendance naturelle à se fixer sur les hématies, dont elles détermineraient l'hémolyse quand la quantité de complément est suffisante.

Nous possédons plusieurs observations dans lesquelles l'altération du sang se manifeste par plusieurs caractères en dehors de l'hémoglobinurie. La première à citer est celle de MM TIXIER et TROISIER (1).

Il s'agit d'un jeune homme de 17 ans, qui, en plein été, le 31 juillet 1909, à la suite d'un violent exercice physique accuse un refroidissement suivi de malaise, de fatigue, de fiè-

(1) Arthropathies autotoxiques, etc., *loc. cit.*

vre et d'anorexie. Les jours suivants, même état que la veille, avec, en plus, selles fétides et hypercolorées. Le 4 août, le malade présente une teinte subictérique des téguments et des sclérotiques, une hypertrophie légère du foie, des urines de couleur « bière brune » contenant de l'hémoglobine et de l'urobiline en dissolution, des selles hypercolorées contenant beaucoup de stercobiline.

Dans le sérum une autolysine a pu être décelée au cours de cette première crise, mais en modifiant la technique de Donath et Landsteiner (en laissant 5 heures à l'étuve à 37° au lieu de 2).

Ici encore, le rein paraît sérieusement atteint puisqu'il y a oligurie, albuminurie légère persistant pendant quelques jours après la cessation de l'hémoglobinurie et quelques ombres d'hématies dans le dépôt urinaire de la crise.

Deux autres accès surviennent, l'un à la fin de septembre, l'autre au commencement de novembre, qui durent non pas quelques heures mais 3 ou 4 jours. En même temps que les symptômes précédemment énumérés le jeune malade présente des arthropathies, de la tuméfaction du genou droit avec hydarthrose, du gonflement de l'articulation phalango-phalangienne du médius droit. Enfin, autre particularité intéressante à signaler : il y avait polyglobulie dans l'intervalle des crises. (1)

La polyglobulie pour être rare ne doit pas trop surprendre, car à faibles doses certaines hémolysines sont douées de propriétés excito-hémopoïétiques.

(1) M. PEL a signalé une polyglobulie de même ordre (8 à 9 millions de globules rouges) chez un hémoglobinurique. Cité de TIXIER et Troisier. loc. cit.

Rappelons qu'une polyglobulie analogue a été constatée au cours d'ictères hémato-gènes. (1)

Quant aux arthropathies elles ont une signification importante. De l'avis de MM. TIXIER et TROISIER elles ont les allures cliniques des arthropathies aiguës, non du rhumatisme articulaire aigu, mais de la *maladie du sérum*. » On sait que les principaux accidents consécutifs aux injections de sérum hétérogène sont variables suivant les cas ; ce sont des douleurs articulaires, des exanthèmes, de l'albuminurie, des modifications de la formule sanguine ou de l'hyperthermie, Ces symptômes traduisent la sensibilisation de l'organisme à l'égard d'un produit toxique indéterminé. »

Ces considérations trouvent une éclatante confirmation dans l'observation de M. L. ROQUES (2). M. ROQUES étudiant l'action du froid sur un hémoglobinurique typique, fit les constatations suivantes : « Si l'on vient à refroidir, dit-il, même pendant un temps très court, à l'aide d'un moyen quelconque (pulvérisation d'éther, application de glace), etc., un point de la surface cutanée, il y apparaît, au bout de deux à trois minutes, une véritable *plaque d'urticaire*, un œdème nettement circonscrit à la zone réfrigérée..... Cet œdème est jaune dès le début de sa formation ; quand il a atteint son maximum, sa couleur ressort vivement sur la zone

(1) J. TROISIER. Ictères hémolytiques avec polyglobulie. *Soc. de biol.* 27 mai 1911. p. 859.

(2) L. ROQUES. Troubles vaso-moteurs, etc. *loc. cit.*

rouge qui le circonscrit ; quand l'œdème s'efface, au bout de deux heures, en moyenne, dans les conditions de nos expériences, la peau présente encore une teinte jaunâtre ; elle persistait visiblement dans une de nos observations au bout de 24 heures ». Enfin, l'action du froid extérieur aurait, chez ce malade, occasionné à maintes reprises de la *bouffissure* de certaines parties du visage (joues, pommettes, paupière inférieure) et l'action de l'eau froide aurait provoqué l'enflure des mains.

L'influence si grande d'un refroidissement de courte durée, la transsudation locale de l'hémoglobine, affirmée par la coloration jaunâtre des téguments œdématisés sur tous les points où la réfrigération s'est effectuée ne peut s'expliquer que par une altération sanguine.

De tels phénomènes ne sont d'ailleurs pas d'une extrême rareté. Quelques auteurs ont signalé chez un certain nombre de malades, atteints d'hémoglobinurie paroxystique, l'existence d'œdèmes ou des poussées d'urticaire *a frigore*. Les observations les plus typiques à cet égard sont celles de STEPHEN MACKENZIE (1879) et de JOSEPH (1889). Dans le cas de l'auteur anglais il s'agit d'un enfant de quatre ans et demi : « Dès l'âge de trois ans, sous l'influence du froid, il était pris de frissons, généralement accompagnés d'une éruption cutanée, en larges plaques blanches, analogues à des brûlures d'orties ; il y avait en même temps de l'hémoglobinurie. C'est également un enfant de cinq ans qui figure dans l'observation de JOSEPH : « Depuis deux ans, sur les par-

ties du corps découvertes, sur le visage et sur les mains, surviennent, par les temps froids ou par le vent, des œdèmes circonscrits de la peau, qui se dissipent en dix ou quinze minutes dès que le patient se réchauffe. Depuis un an, à ces œdèmes se sont joints des accès d'hémoglobinurie paroxystique. » En France, M. COURTOIS SUFFIT a publié l'observation d'un enfant de deux ans, hémoglobinurique, chez qui l'apparition d'une éruption d'urticaire, marquait le début de chaque crise (1).

MM. GILBERT et LEREBoullet citent un malade qui, à l'âge de 13 ans, aurait eu de l'hémoglobinurie au cours d'un ictère franc, accompagné simultanément d'épistaxis, de mélæna et d'urticaire (2).

La malade de MM. WIDAL et ROSTAINE, dont nous avons résumé précédemment l'observation, présente des troubles du même genre (érythème orlé, plaques ecchymotiques, gonflement apparaissant sur les membres aux endroits plus particulièrement exposés à l'action du refroidissement).

Nous ne pouvons pas enregistrer tous ces phénomènes de réaction tégumentaire, auxquels se joignent habituellement des troubles gastro-intestinaux plus ou moins manifestes, sans essayer de les interpréter. D'après des travaux récents ils permettraient d'orienter la

(1) Cité de l'observation de L. Roques.

(2) A. GILBERT et P. LEREBoullet. La forme rénale de l'ictère acholurique simple. *Soc. méd. des hôp.*, 21 juin 1901, p. 670.

pathogénie de l'hémoglobinurie vers l'hypothèse de la formation de substances hémolysantes d'origine toxique, ou toxi-infectieuses. Car de telles réactions nous apprennent L. SPILLMAN et L. BRUNTZ dans une brillante étude : *Le Leucocyte éliminateur* (1) ne seraient autres que des réactions de leucocytes chargés de toxines.

Voici comment opéreraient les leucocytes : chargés de produits d'élimination d'origine diverses (poisons alimentaires, médicamenteux, cytotoxines, toxines) ils se rendent à des organes d'excrétion tels que les glandes sudoripares et les glandes sébacées, la muqueuse intestinale et gastrique, les synoviales articulaires, auxquelles ils cèdent les produits irritants qu'ils ont fixés. Naturellement ces organes réagissent ; de là l'origine de ces accidents signalés : plaques d'urticaire, érythème ortié, œdèmes, arthropathies, vomissements, diarrhée, qui sont d'autant plus prononcés que les organes d'excrétions naturels : foie, reins, sont eux-mêmes, par des atteintes antérieures ou par l'intensité de l'atteinte actuelle, mis en état d'hypofonctionnement.

Les voies d'excrétion des leucocytes chargés de produits nocifs sont les voies « de moindre résistance ». Et les causes les plus susceptibles de mettre les tissus tégumentaires en état de moindre résistance sont des

(1) L. SPILLMANN, prof. agrégé à la Fac. de méd., L. BRUNTZ, chargé de cours à l'Ec. sup. de pharm. de Nancy. *Le leucocyte éliminateur en physiologie et en pathologie*. 1911.

agents chimiques (acides, caustiques) ou physiques (froid).

On trouve plusieurs degrés dans la symptomatologie des intoxications ou des infections microbiennes. Prenons, par exemple, la scarlatine : lorsque les organes d'excrétion naturels : reins et foie, suffisent à éliminer ou à transformer les toxines streptococciques, l'éruption ne se produit pas ; la maladie est alors représentée par une simple angine ; si ces organes sont insuffisants, les produits toxiques sont déviés vers la peau ou les articulations où ils provoquent de l'érythème et des arthrites.

Dans les injections répétées de tuberculine, de sérum antidiphthérique, antitétanique, etc., on peut retrouver les mêmes complications périphériques (exanthèmes, œdèmes cutanés ou arthralgies).

Puisque les leucocytes jouent un rôle de défense comment se comportent-ils dans les accès d'hémoglobinurie ? Malheureusement la plupart des observations que nous possédons ne nous donnent à ce sujet que peu de renseignements ou des renseignements de faible valeur.

Seuls jusqu'ici, à notre connaissance, MM ACHARD et FEULLIÉ (1) ont fait porter leurs investigations sur les globules blancs. Leur observation révèle ces deux faits : une grande fragilité leucocytaire et une diminution très marquée de la résistance des globules blancs, au cours de la crise.

(1) Hémoglobinurie paroxystique, etc., *loc. cit.*

Le refroidissement, déclarent ces auteurs, a pour effet de diminuer légèrement la résistance des hématies et d'amoindrir sensiblement celle des leucocytes déjà frappés de « très grande fragilité ».

Outre l'hémolyse, phénomène facile à constater à l'œil nu (le sérum d'une crise provoquée expérimentalement est franchement hémoglobiné au membre refroidi), il y a lieu de tenir compte de la leucolyse, dont la mise en évidence est plus délicate. Cette leucolyse paraît l'avoir emporté sur l'hémolyse et vraisemblablement l'a précédée. « De ce fait de pathologie humaine, concluent MM. ACHARD et FEUILLIÉ, on peut rapprocher ceux que fournit la pathologie expérimentale ; dans des intoxications par la toluyène diamine, le sublimé et le sérum d'anguille, nous avons observé une diminution notable de la résistance leucocytaire ».

Enfin, dans ce cas encore, les modifications des urines témoignent de la part que prennent les reins à l'accès. Les notions nouvelles de fragilité leucocytaire et de leucolyse, si elles étaient exactes, ne feraient que fortifier la vraisemblance de l'hypothèse pathogénique d'une action toxique dont l'agent spécifique reste indéterminé.

Malheureusement la technique suivie par MM. ACHARD et FEUILLIÉ laisse subsister un doute. Ces expérimentateurs ont fait la prise de sang dans une veine du pli du coude aussitôt après la cessation de l'action du froid, au niveau par conséquent, de la portion du membre refroidi, puisqu'ils avaient fait plonger la main et l'avant-bras dans de l'eau maintenue à 5° pendant un quart d'heure.

Dans de pareilles conditions d'expérience, la leucopénie qu'ils ont observée n'est-elle pas un fait normal ? Les leucocytes ne se dérobent-ils pas au froid ? Si une autre prise de sang eût été prélevée assez loin de la portion refroidie, à l'épaule par exemple, n'auraient-ils pas constaté une hyperleucocytose de compensation ? Cependant l'hypoleucocytose est bien la règle dans les hémoglobinuries *a frigore*, tandis que dans la plupart des infections on observe plutôt de l'hyperleucocytose. Faut-il tirer de cette constatation un argument contre l'hypothèse d'une action toxi-infectieuse que nous émettions tout à l'heure ? Evidemment non, car on peut répondre ou bien que la phase d'hypoleucocytose qui précède l'hyperleucocytose est plus longue dans l'hémoglobinurie que dans la plupart des infections et des intoxications, ou bien que, dans l'hémoglobinurie, l'hypoleucocytose subsiste même normalement dans la période d'état, comme dans la fièvre typhoïde (CHANTEMESSE), ou bien encore que l'hypoleucocytose est bien due à un leucolyse intense, comme ont cru le prouver MM. ACHARD et FEUILLÉ. D'ailleurs l'hyperleucocytose a parfois été signalée, particulièrement par MM. TIXIER et TROISIER (1), en même temps que la polyglobulie, quelques jours après la crise, il est vrai.

Ainsi donc à l'heure actuelle, l'hypothèse de l'hémoglobinurie paroxystique *a frigore* par hémoglobinémie

(1) *loc. cit.*

préalable due à une dyscrasie sanguine est des plus plausibles.

Un argument péremptoire venant s'ajouter aux arguments précédemment présentés en faveur de l'hémoglobinémie et sur lequel on n'a pas assez insisté, c'est la teinte subictérique des téguments et des conjonctives, accompagnant la plupart des attaques d'hémoglobinurie. Nul n'ignore aujourd'hui que le pigment sanguin peut dégénérer par une série de transformations successives en pigments biliaires (bilirubine, urobiline) sans passer par le foie (1).

D'autre part, dans une récente communication, M. J. PARISOT, de Nancy (2), vient d'amorcer la délicate question de l'émission par les reins d'*albumines globulaires*.

Au cours de divers états pathologiques s'accompagnant de destruction globulaire l'auteur a pu mettre en évidence dans l'urine la présence d'une quantité généralement faible d'une albumine que ses réactions permettent d'identifier à la *globine* (3). C'est ainsi qu'il a observé la globinurie à la première phase d'une hémoglobinurie paroxystique (en l'absence de toute hémoglo-

(1) Consulter pour la documentation sur cette intéressante notion l'article de MM. WIDAL, ABRAMI et BRULE : Les ictères hémolytiques acquis. Congrès français de médecine, Lyon 1911, p. 250 et 251.

(2) Hémolyse et globinurie expérimentales. *Soc. de biol.*, 20 mai 1912, p. 953.

(3) Pour les caractères de la globine voir l'art. de H. ROBERT et J. PARISOT : Recherche et caractérisation de la globine dans les urines. *Soc. de biol.*, 20 mai 1912, p. 954.

binurie), chez des sujets atteints d'ictère hémolytique congénital ou acquis et dans un cas d'intoxication oxy-carbonée.

Cette globinurie peut être reproduite expérimentalement chez l'animal par destruction suffisante de globules rouges sous l'influence de poisons hémolytiques ou par injection de quantités d'hémoglobine, assez faibles pour ne pas déterminer d'hémoglobinurie.

La globine en liberté dans le plasma se comporte à la façon d'une albumine hétérogène et s'élimine par les reins soit à l'état pur soit en provoquant l'albuminurie vraie.

M. PARISOT ne dit pas ce que devient l'hématine libérée de la globine. Mais on se doute qu'elle forme les pigments biliaires : bilirubine donnant aux téguments et aux conjonctives la teinte subictérique, urobiline presque constamment rencontrée dans le sérum et dans les urines des hémoglobinuriques.

Les dernières expériences de FOIX et SALIN(1) sont non moins favorables à l'hypothèse de l'hémoglobinémie globulaire. Au moyen d'injections intra-veineuses de sérum humain frais ou de sérum humain chauffé, ces auteurs ont provoqué chez le lapin des hémoglobinuries absolument comparables à l'hémoglobinurie paroxystique humaine, avec période prémonitoire d'une durée d'un quart d'heure environ, période d'albuminurie sans hémoglobinurie,

(1) Th. FOIX et H. SALIN. De l'hémoglobinurie globulaire expérimentale. *Arch. de méd. expér. et d'anatomie pathol.*, mai 1912, p. 305.

période d'hémoglobinurie légère, période d'hémoglobinurie franche durant environ deux heures et enfin période d'albuminurie sans hémoglobinurie persistant quelques heures, rarement davantage.

Comme dans l'hémoglobinurie paroxystique, on décèle dans ces hémoglobinuries expérimentales de l'hypoglobulie, de l'hyporésistance des hématies aux sérums artificiels hypotoniques, de la fragilité globulaire spéciale vis-à-vis des sérums alexiques normaux, des cylindres granuleux dans le sédiment urinaire.

Dans ces hémoglobinuries expérimentales, les auteurs ont aussi constaté *l'hémoglobinémie*. Celle-ci est conforme à la description qu'ont donnée M. WIDAL et ses collaborateurs de l'hémoglobinémie humaine : légère *in vivo*, dans le plasma, elle est forte *in vitro*, dans le sérum. Il y a, enfin, opposition très marquée entre la teinte rosée du plasma et la teinte rouge plus ou moins foncée des urines, preuve que le rein n'est pas comparable à un simple filtre.

CHAPITRE III

Principaux facteurs étiologiques incriminés dans l'hémoglobinurie paroxystique

Le *froid* ou plutôt le *refroidissement* est un facteur étiologique important dans l'hémoglobinurie paroxystique. Il se retrouve à l'origine de la plupart des cas observés. Comment interpréter son rôle ? D'après les travaux de DONATH et LANDSTEINER il agirait en fixant la sensibilisatrice sur les hématies ; d'après les récentes expériences de MM. FOIX et SALIN (1) il agirait en accentuant massivement la fragilisation des hématies, déjà quelque peu altérées par la fixation d'une hémolysine, ou bien, enfin, il agirait en accentuant, par action physique, l'altération déjà commencée d'albumines physiologiques du plasma.

Le froid serait une cause provocatrice et non efficiente.

On a aussi voulu considérer la *syphilis* comme une

(1) De l'hémoglobinurie globulaire expérimentale, *loc. cit.*

cause ou tout au moins une condition favorisante d'hémoglobinurie paroxystique.

MURRI aurait noté cette affection 15 fois sur 36 observations. Les trois premières fillettes hémoglobinuriques que M. COMBY a vues étaient presque certainement hérédo-syphilitiques. Aujourd'hui l'influence de la syphilis s'emble s'accréditer dans l'esprit de quelques médecins. Nous pensons qu'il n'y a pas de relation de cause à effet entre ces deux maladies. L'antithèse entre la fréquence de la syphilis et la rareté de l'hémoglobinurie est frappante. D'ailleurs sur 24 observations diverses publiées en détail en France et que nous avons relevées, la syphilis ne se trouve signalée que 6 fois dans les antécédents pathologiques des malades.

Il paraît donc logique de ne voir dans cette association, quand on la rencontre, qu'une simple coïncidence.

MORO, NODA et BENJAMIN ont trouvé chez le même sujet une sensibilisatrice syphilitique bien distincte de la sensibilisatrice hémolytique. Cette constatation tendrait à prouver que le tréponème n'exerce aucune action sur le mécanisme de l'hémoglobinurie.

CHAPITRE IV

Hypothèse de l'hémoglobinurie par hémoglobinémie d'origine musculaire

Cette hypothèse a été amisée par Jean CAMUS, il y a une dizaine d'années. Des expériences de cet auteur (1) il résulte que les hémoglobinuries, certaines hémoglobinuries tout au moins, seraient dues à l'hémoglobine des muscles, indépendamment de toute action des globules rouges.

Suivant une technique, consistant à se débarrasser des globules rouges par lavages successifs à l'eau salée des vaisseaux sanguins et à recueillir le suc des muscles soit par expression soit par macération après broyage des muscles glacés, M. J. CAMUS a entrepris une série d'expériences avec ce suc musculaire injecté à des animaux, après avoir été rendu isotonique. Ses conclusions sont « que l'hémoglobine musculaire traverse le rein avec une grande facilité même lorsqu'elle se trouve

(1) J. CAMUS. Les Hémoglobinuries. Etude pathogénique. Thèse. Paris 1903.

en petite quantité dans le sang circulant. On obtient une hémoglobinurie rouge intense sans qu'il y ait aucune modification apparente de la couleur du plasma. La coloration de l'urine, est en général, beaucoup plus intense que la solution de l'hémoglobine musculaire injectée ; il se passe au niveau du rein un travail de concentration qui pourrait faire croire au premier abord qu'on recueille plus d'hémoglobine que l'on en a injecté ; cependant en dosant au colorimètre d'une façon précise l'hémoglobine totale injectée et l'hémoglobine totale qui a passé dans l'urine on voit qu'une partie a été retenue dans l'organisme » (1).

C'est bien, d'après CAMUS, l'hémoglobine musculaire qui passe à travers les reins et non l'hémoglobine globulaire à la faveur de certains principes musculaires. En voici les preuves :

1° L'injection intraveineuse de suc musculaire privé par le noir animal de son hémoglobine n'a pas provoqué d'hémoglobinurie soit qu'on l'injecte seul, soit qu'on l'injecte associé à l'hémoglobine globulaire.

2° Le suc de muscles rouges du lapin donne de l'hémoglobinurie, le suc des muscles blancs n'en donne pas. Le mélange de suc des muscles blancs et d'hémoglobine globulaire ne détermine pas d'hémoglobinurie.

3° Après deux injections intraveineuses l'une de 200 centimètres cubes de suc musculaire seul, l'autre de 2 centimètres cubes de suc musculaire additionné de 10

(1) *Loc. cit.* p. 57.

centimètres cubes d'une solution très foncée d'hémoglobine globulaire, la quantité d'hémoglobine urinaire dosée au colorimètre a été la même dans les deux cas. L'hémoglobine globulaire a donc été sans action.

4° De l'eau distillée ou de la glycérine diluée injectée directement dans les muscles ont provoqué l'hémoglobinurie alors que les mêmes quantités injectées dans les veines n'en ont pas provoqué.

5° L'injection d'extrait de foie ou de rate n'a pas déterminé d'hémoglobinurie.

En dehors de ces expériences, cette théorie de l'hémoglobinurie d'origine musculaire prétend trouver par analogie de nouveaux arguments dans l'hémoglobinurie paroxystique du cheval. Chez cet animal, on observe, comme chez l'homme, du malaise, de l'anxiété, de la fièvre même, des douleurs, de la coloration plus ou moins forte des conjonctives, des troubles digestifs, respiratoires, circulatoires et urinaires.

Mais les principaux symptômes d'une forte crise sont des troubles graves de la locomotion, troubles qu'on n'observe pas dans l'hémoglobinurie humaine.

M. ADRIEN LUCET (1) a fait sur l'hémoglobinurie du cheval des études aussi approfondies que possible au point de vue clinique comme au point de vue histologique. Il accorde une place prépondérante dans la sémio-

(1) ADRIEN LUCET, Vétérinaire, Assistant au Muséum. Voir Hémoglobinurie paroxystique à frigore du cheval, *La Presse médicale*, n° 45, 4 juin 1910.

logie de cette affection au symptôme musculaire. « Au cours d'un accès hémoglobinurique, dit-il, apparaissent simultanément des lésions congestives dans les muscles extenseurs du poitrail, des épaules, du coude, du dos, de la croupe, etc. Ensemble, successivement ou séparément, ces muscles gonflent, se tendent ou durcissent ». Les myosites sont plus ou moins généralisées, plus ou moins profondes ; dans les formes graves elles entraînent la perte de la station quadrupédale.

Ces manifestations musculaires chez le cheval étaient donc en faveur de la thèse défendue par J. CAMUS et si l'homme ne voyait pas survenir de phénomènes analogues c'est que lui, usant de son intelligence et de sa liberté, s'arrête dès les premières atteintes du mal, tandis que l'animal ne manifeste son mal qu'à la dernière extrémité, par un acte mécanique : la chute ou la paralysie du train postérieur. Enfin, la constatation de l'absence d'hémoglobine dissoute dans le plasma sanguin d'un cheval, en pleine attaque, semblait encore favoriser l'hypothèse de la diffusion de l'hémoglobine musculaire.

M. LUCET voyant avant tout dans l'hémoglobinurie paroxystique du cheval, à l'observation clinique et à l'examen histologique, une maladie des muscles et influencé par les travaux de J. CAMUS, devait nécessairement accepter l'hypothèse de l'hémoglobinurie par dissolution de l'hémoglobine musculaire, le refroidissement ou un coup de froid étant la cause déterminante.

Chez l'homme aussi cette forme d'hémoglobinurie

serait sous la dépendance d'un réflexe cutané (impression de froid).

Cependant la théorie de J. CAMUS, malgré ses apparences de vérité, ne suscita pas un grand enthousiasme. *A priori*, elle paraissait assez imprévue : pourquoi l'hémoglobine des muscles au lieu de l'hémoglobine du sang ? De plus, elle laissait subsister bien des lacunes. Ainsi, d'après l'expérimentation même « la réfrigération d'un membre sur un animal endormi n'a pas occasionné d'hémoglobinurie, pas plus qu'un refroidissement lent de la température centrale de plus de 10 degrés. » Or, en pathologie humaine, nous savons qu'un refroidissement peu intense suffit, chez un prédisposé, à provoquer un accès d'hémoglobinurie.

D'autre part il paraîtrait que l'élimination de l'hémoglobine musculaire est des plus rapides. Or, nous savons aussi que certaines hémoglobinuries humaines durent plusieurs heures et même plusieurs jours.

Et l'ictère observé dans la plupart des hémoglobinuries devait-il être attribué à une transformation de l'hémoglobine musculaire avant ou après son passage dans le foie ?...

Les choses en étaient là lorsque MM. ACHARD et FEUILLÉ, reprenant les expériences de J. CAMUS, obtinrent des résultats tout à fait opposés pour ainsi dire.

« Que l'urine après injection de suc musculaire, disent ces auteurs, contienne de l'hémoglobine dissoute, c'est ce dont on ne saurait douter. Mais cette hémoglobine urinaire provient-elle d'une hémoglobinémie ? A

notre avis, rien ne le démontre, car en pareil cas, le plasma citraté, comme nous avons pu nous en assurer, n'est nullement teinté de rose. De plus nous avons réalisé — ce que J. CAMUS n'avait pas obtenu — l'hémoglobinurie chez le chien non seulement avec le suc de muscles rouges de lapin qui renferme de l'hémoglobine mais encore avec le suc de muscles blancs qui en est privé. Dès lors nous croyons pouvoir admettre, avec vraisemblance, que le suc musculaire agit par autre chose que par sa matière colorante pour produire l'hémoglobinurie (1). » Du reste, étudiant les effets de l'injection intraveineuse de divers sucS cellulaires sur le rein, MM. ACHARD et FEULLIÉ ont constaté que les sucS de globules blancs, de globules rouges et de tissu musculaire strié produisent des lésions identiques et rapides. Dans ces expériences, des globules rouges ont traversé le rein, ainsi qu'en témoignent les coupes histologiques et le sédiment urinaire (stromas et globules rouges). Il y a eu extravasation de globules rouges dans le rein et dissolution d'une partie de ces globules dans les voies de l'urine et la ligne. L'hémoglobinurie observée à la suite de l'injection de suc musculaire teinté d'hémoglobine proviendrait moins du passage de la matière colorante à travers le rein que de l'hémolyse subie dans les tubes contournés par les globules rouges extravasés

1) ACHARD et FEULLIÉ. — Hématurie rénale produite par l'injection de sucS cellulaires. Hémoglobinurie par hémolyse intraurinaire. *Soc. de biol.* 13 mars 1909, p. 429.

des glomérules à la suite de petites hémorragies, provoquées par l'action toxique du liquide injecté.

Le suc des muscles renfermerait, selon toute probabilité, des lysines capables de léser très fortement les reins d'animaux de même espèce.

Ces constatations remettent en honneur, on le voit, l'ancienne théorie de l'hémolyse intra rénale, sans hémoglobinurie préalable. « Cette interprétation, ajoutent MM. ACHARD et FEUILLIÉ, est d'ailleurs généralement rejetée. Pourtant au cours de l'accès on peut trouver dans l'urine un petit nombre de *globules rouges*; de plus, si le sérum est souvent laqué, le plasma sanguin ne l'est généralement pas, comme l'ont vu J. COURMONT, MOREL et ANDRÉ et CHOROSCHLOW. Nous avons nous-même noté ces deux particularités dans un cas personnel. »

En vain MM. J. CAMUS et Ph. PAGNIEZ ont essayé de défendre et de fortifier leur théorie de l'hémoglobinurie d'origine musculaire en tirant argument de ce que l'hémoglobine musculaire transformée en méthémoglobine par l'action du ferrieyanure de potassium injecté dans le sang se retrouvait dans l'urine (1), preuve de son passage intégral. MM. ACHARD et FEUILLIÉ prouvent que l'injection d'hémoglobine musculaire additionnée de ferrieyanure de potassium en *quantité juste suffisante* pour faire apparaître dans la solution à injecter le spectre de la méthémoglobine ne produit que de l'hémo-

(1) CAMUS et PAGNIEZ, Passage de l'hémoglobine musculaire à travers le rein. *Soc. de biol.* 22 mai 1909, p. 847.

globinurie sans méthémaglobinurie (1). Même en injectant de l'hémoglobine musculaire transformée en carboxyhémoglobine, ils n'ont retrouvé dans les urines que de l'hémoglobine dont le spectre était réductible.

Pendant ces nouvelles recherches comme pendant les premières, l'urine renfermait, outre de l'hémoglobine dissoute, des globules rouges et des stromas globulaires, et les coupes histologiques du rein montraient des hémorragies interstitielles et glomérulaires et des globules rouges en voie d'altération dans les tubes.

Poursuivant leurs expériences sur les hémoglobines globulaire et musculaire, et sur les albumines du suc musculaire, MM. ACHARD et FEUILLIÉ concluent que l'hémoglobine globulaire ne se retrouve qu'en faible proportion dans les urines par rapport à la dose injectée, tandis que l'hémoglobine du muscle provoque une telle diffusion, que parfois la quantité de matière colorante trouvée dans l'urine a notablement dépassé celle qui avait été injectée.

Ce supplément d'hémoglobine urinaire ne peut s'expliquer par la simple diffusion. Ce processus implique une *hématurie toxique suivie d'hémolyse* (2).

L'influence de l'albumine du suc musculaire sur l'hémoglobinurie semble indéniable. « Si l'on n'injecte qu'une dose faible du liquide de macération musculaire, on ne

(1) ACHARD et FEUILLIÉ. Sur le mécanisme de l'hémoglobinurie provoquée par l'injection intraveineuse d'hémoglobine globulaire et musculaire. *Soc. de biol.* 3 juin 1911, p. 899.

(2) ACHARD et FEUILLIÉ. — « Sur le passage de l'hémoglobine à travers le rein ». *Soc. de biol.* 10 juin 1911, p. 947.

provoque pas d'hémoglobinurie, mais seulement de l'albuminurie. Avec le liquide dépouillé d'une partie de ses albumines, l'hémoglobinurie est moindre qu'avec le liquide complet. Enfin, à forte dose, le liquide tue l'animal » (1).

Cette influence des substances albuminoïdes ou autres, accompagnant l'hémoglobine du suc musculaire, a été signalée ailleurs. On sait depuis A. FROUIN, que les propriétés biologiques les plus énergiques semblent appartenir aux substances étrangères que l'hémoglobine entraîne. Ainsi en épuisant l'hémoglobine, même cristallisée, par l'acétine et l'éther ou le chloroforme on lui enlève la propriété de former des hémolysines spécifiques par injection à des animaux d'espèces différentes (2).

Quoi d'étonnant alors à ce que les substances du suc musculaire entraînées avec l'hémoglobine agissent sur le rein beaucoup plus efficacement que l'hémoglobine toute seule ?

Ce qui vient d'être dit pour l'hémoglobine musculaire s'applique aussi bien à l'hémoglobine globulaire. Dans les injections de suc de globules rouges, c'est l'hémoglobine qui attire l'attention au premier abord, mais ce sont surtout les produits de laquage qui agis-

(1) ACHARD et FEUILLÉ. — Influence de l'albumine du suc musculaire sur l'hémoglobinurie provoquée par son injection dans les veines. *Soc. de biol.* 17 juin 1911, p. 980.

(2) ALBERT FROUIN. — L'hémoglobine épuisée par l'acétone et l'éther ou par le chloroforme ne provoque pas la formation d'hémolysines *Soc. de biol.* 20 mai 1911, p. 798.

sent (lipoides hémolytiques (1), sels de potassium et autres substances plus ou moins définies).

D'après ce qui précède, si les travaux de MM. ACHARD et FEUILLIÉ ont été bien conduits, il semble que la théorie de l'hémoglobinurie par filtration rénale de l'hémoglobine musculaire dissoute ne peut plus être défendue. Est-ce à dire qu'on doive faire table rase de tous les travaux qui ont contribué à l'édifier ? Assurément non.

On pourrait admettre que, sous certaines influences, les muscles, sécrètent et laissent exsuder, chez l'homme comme chez le cheval, des produits solubles toxiques, fragilisant les hématies et provoquant soit de l'hémoglobinémie intravasculaire, soit des hémorragies glomérulaires dont les globules altérés ont la plus grande tendance à laisser échapper leur hémoglobine.

(1) M. LEFMANN a vu que les lipoides des globules rouges peuvent être toxiques pour un animal de même espèce et pour l'animal même qui les a fournis. Cité de E. FEUILLIÉ. Leucopathies. Métastases. Albuminuries et ictères leucopathiques.

G. Steinheil, édit., Paris, 1909.

CHAPITRE V

Hypothèse de l'hémolyse intra-rénale

Cette hypothèse était généralement acceptée en France avant la découverte des hémolysines et avant les travaux de DONATH et LANDSTEINER. Elle a compté des partisans convaincus qui l'ont soutenue en de savantes discussions. Qu'il suffise de citer les noms de MM. LÉPINÉ, MESNET, HAYEM, MILLARD, A. ROBIN, SIREDEY, etc. Ce serait manquer à la loyauté scientifique que de la passer sous silence, d'autant plus que des expériences récentes effectuées par MM. COURMONT, MOREL et ANDRÉ, par M. E. FEUILLIÉ et par M. ACHARD tendent à l'accréditer de nouveau.

Sur quoi se base cette hypothèse ? Sur des symptômes à localisation rénale d'une part, sur l'absence d'hémoglobinurie apparente d'autre part.

a) *Symptômes morbides à localisation rénale.* — La plupart des observations publiées mentionnent des troubles rénaux. Nous avons déjà attiré l'attention sur ces faits. Mais voici relevés d'autres exemples :

Le malade de M. LÉPINE présente des signes si nets d'altération rénale (oligurie, albuminurie, anasarque), que M. LÉPINE lui-même qui avait cependant foi en les hémoglobinuries par hémoglobinémie fut obligé d'admettre une deuxième espèce d'hémoglobinurie « évidemment liée à l'existence d'une affection rénale » (1).

Un second malade présente des douleurs lombaires avant la première émission d'urine hémoglobinurique, un sédiment urinaire constitué par des cylindres rénaux, granuleux et épithéliaux et par des globules blancs, un peu d'albuminurie après la disparition de la coloration rouge des urines (2).

Un troisième malade, une femme, accuse des douleurs lombaires et abdominales, plus marquées d'un côté et s'exagérant à la pression. Chez elle un refroidissement provoque tantôt un accès d'hémoglobinurie, tantôt une simple crise d'albuminurie légère avec recrudescence de douleurs abdomino-lombaires (3).

MM. GILBERT et LEREBoullet(4) étudiant un cas d'hémoglobinurie paroxystique, au cours d'un ictère acholurique simple, n'hésitent pas à faire de ce cas une *forme rénale* de l'ictère acholurique, au même titre que l'albuminurie intermittente ou continue.

(1) R. LÉPINE. — Contribution à l'étude de l'hémoglobinurie paroxystique. *loc. cit.*

(2) G. HAYEM. — Sur un cas d'hémoglobinurie dans le cours d'un rhumatisme aigu. *loc. cit.*

(3) MILLARD, HONTANG et JACQUINOT. — *Loc. cit.*

(4) *Loc. cit.*

Chez le malade de MM. J. COURMONT, MOREL et ANDRÉ, l'absence d'hémolysine ou de sensibilisatrice dans le sang, la rétention des chlorures, indiquent la prépondérance du rôle des reins, la friabilité des globules rouges, constatée manifestement *in vitro*, ne jouant qu'un rôle prédisposant (1).

On pourrait multiplier les exemples où les symptômes d'altération rénale (cylindres granuleux, granulations ferriques dans les urines, signalés dans les observations de FOIX et SALIN, de LÉVY-VALENSI, de GILBERT et CHABROL, etc.) ou de congestion (albuminurie, globules blancs et rouges dans le sédiment) sont imposants au cours de l'hémoglobinurie paroxystique.

Comme l'ont formulé MM. FOIX et SALIN il serait de toute vraisemblance d'admettre pour la production du syndrome hémoglobinurique « l'association d'une lésion sanguine et rénale » la lésion rénale pouvant être due, ainsi que le pensait M. HAYEM, à une vaso-constriction passagère par spasme périphérique *a frigore*.

Cependant des troubles dans l'élimination urinaire analogues à ceux que nous venons de voir ont été observés au cours d'hémoglobinuries précédées d'hémoglobinémie avérée.

Chez les cinq malades étudiés par MM. WIDAL et ROSTAINE, le taux de l'urée s'élevait dans l'urine à me-

(1) J. COURMONT, MOREL et ANDRÉ. — Recherches sur un cas d'hémoglobinurie paroxystique essentiel. *Soc. méd. des hôp.* 30 déc. 1904, p. 1265.

sure que se développait la crise, tandis que l'élimination des chlorures suivait une marche inverse de celle de l'élimination de l'urée. MM. WIDAL et ROSTAINE ont remarqué, en outre, au cours des grandes attaques d'hémoglobinurie que l'albumine précédait l'apparition et suivait parfois de quelques heures la disparition de la matière colorante dans l'urine. De même, avant que survienne l'hémoglobine « apparaissent (dans les urines) des flocons légers qui tombent au fond du tube, en même temps que se précipitent souvent des grains d'urate de soude en amas parfois considérables. Ces dépôts, accompagnés de cylindres et parfois d'ombres globulaires continuent à se faire pendant la crise et, ainsi que l'albuminurie, peuvent exister après la disparition de l'hémoglobine (1) ».

C'est que la coexistence d'éléments anormaux trouvés dans le sédiment des urines, les troubles de l'élimination des principaux éléments urinaires (urée, chlorures), les douleurs lombaires ressenties, s'expliquent très bien par la diffusion de l'hémoglobine à travers l'appareil rénal. Il est classique d'admettre, en effet, que le simple passage d'hémoglobine dissoute à travers les reins suffit, quand il se prolonge, pour déterminer des lésions et des troubles fonctionnels de néphrite.

Nous avons dit intentionnellement : *il est classique d'admettre...* car tous les spécialistes qui se sont occupé

(1) F. WIDAL et ROSTAINE. — Troubles de l'élimination urinaire au cours de la crise d'hémoglobinurie paroxystique. *Soc. de biol.*, 8 février 1908, p. 225.

de la question n'acceptent pas cette opinion. Ainsi, M. FEUILLÉ prétend « qu'il est impossible d'affirmer que l'hémoglobine peut passer à travers les tubuli... L'hémoglobine pure ne passe pas ». Et si par injection de liquides rouges d'hémoglobine on provoque des hémoglobinuries, c'est que les sucs toxiques accompagnant l'hémoglobine déterminent des hémorragies rénales dont les hématies subissent une « hémolyse urinaire ». L'hémoglobinurie, toujours d'après M. Feuillé, existerait dans l'immense majorité des cas sans qu'il y ait hémoglobinémie (1).

Il y a, on le voit, des divergences fondamentales dans les opinions comme dans les résultats d'expériences. Cela prouve qu'on se heurte à de réelles difficultés.

Un autre signe de participation rénale sur lequel a insisté M. HAYEM et qui mérite d'être pris en considération c'est la présence de la *méthémoglobine* dans les urines hémoglobinuriques.

« Si l'accès d'hémoglobinurie, dit M. HAYEM, était dû simplement à de l'hémoglobinémie les urines fraîchement recueillies ne devraient renfermer que de l'hémoglobine. Dans l'urine, en effet, l'hémoglobine ne peut se transformer en méthémoglobine qu'au bout d'un temps assez long ».

D'autre part, « lorsqu'à l'aide d'injections massives d'eau, on arrive à provoquer chez les animaux à urine acide (chien, par exemple) une hémoglobinémie pure, on

(1) Dr E. FEUILLÉ. Leucopathies-métastases, etc., *loc. cit.*

retrouve dans les urines non de la méthémoglobine mais de l'hémoglobine. Pour produire la méthémoglobinurie expérimentale, il faut intoxiquer les animaux avec des substances (acide pyrogallique, chlorates) capables de transformer l'hémoglobine des hématies en méthémoglobine. . . . » (1) La présence d'emblée de méthémoglobine dans les urines a donc une signification particulière et se rapporte vraisemblablement à un processus rénal.

Ce caractère a été relaté dans les observations de M. HAYEM, dans celle de MM. SIREDEY et GARNIER, celle de M. ROQUES.

Malheureusement il semble n'avoir pas été recherché dans la plupart des cas d'hémoglobinurie, ou bien s'il l'a été, il n'en est pas fait mention.

Aussi n'a-t-on guère sur la valeur de ce symptôme qu'une opinion isolée, celle de M. HAZEM.

b) Absence d'hémoglobinémie.

L'hémoglobinémie a été contestée par des auteurs de grande notoriété. Ainsi nous connaissons un certain nombre de cas (de MESNET (2), de HAYEM (3), de MILLARD, HONTANG et JACQUINOT (4), de ROBIN (5), dans lesquels l'hémoglobinémie n'a même pu être soupçonnée.

(1) M. HAYEM. — *Soc. méd. des hôp.* 7 juin 1895 p. 475.

(2) *Loc. cit.*

(3) HAYEM. Sur un cas d'hémoglobinurie dans le cours d'un rhumatisme aigu. *Loc. cit.*

(4) *Loc. cit.*

(5) A. ROBIN. De l'hémogl. paroxyst. provoquée par la marche, *loc. cit.*

Le sérum recueilli soit pendant, soit en dehors des crises, se montrait de coloration normale.

Cependant en d'autres cas (observations de du CAZAL (1), HAYEM et TISSIER (2), SIREDEY et GARNIER (3), COURMONT, MOREL et ANDRÉ (4)), le sang recueilli laissait exsuder un sérum rouge cerise comme s'il avait été laqué *in vivo*. Y avait-il réellement hémoglobinémie ?

MM. SIREDEY et GARNIER, reprirent les expériences fondamentales d'EHRlich et de LÉPINE.

Ils examinèrent à plusieurs reprises et comparative-ment, du sang prélevé d'abord à l'annulaire, ligaturé à sa base, de la main droite refroidie dans de l'eau à 2° ou 3°, pendant une demi-heure, puis à l'annulaire de la main gauche maintenue à la température de la chambre.

Ils virent que les deux échantillons de sang laissaient exsuder un sérum d'aspect laqué, rouge-cerise. Le lendemain le caillot du sang de l'annulaire gauche, non refroidi, était dissous plus complètement même que celui de l'annulaire droit.

De plus, la coloration rouge du sérum recueilli au moment des accès était la même que celle du sang pris

(1) DU. CAZAL. De l'hémoglobinurie paroxystique a frigore. *Soc. Méd. des hôp.* 9 déc. 1881. p. 334.

(2) G. HAYEM et TISSIER. Du diagnostic de l'hémoglobinurie. *Soc. méd. des hôp.* 13. juillet 1888, p. 300.

(3) A. SIREDEY et GARNIER. Note sur un cas d'hémoglobinurie paroxystique, *Soc. méd. des hôp.* 7 juin 1895, p. 465.

(4) COURMONT, MOREL et ANDRÉ, loc. cit.

en dehors des crises. Cette particularité avait déjà été signalée par M. HAYEM (1).

L'action locale du refroidissement n'était donc pas aussi nécessaire que l'avait prétendu EHRlich pour provoquer le phénomène hémoglobinurie, puisque dans l'expérience précédente le pouvoir de dissolution de l'hémoglobine n'a été nullement augmenté sous l'influence du refroidissement et que la facilité de dissolution *in vitro* se retrouvait aussi bien en dehors des crises que pendant.

MM. HAYEM, SIREDEY et GARNIER établirent, en outre, que le laquage du sérum *in vitro*, se faisait rapidement, c'est vrai, mais progressivement, par disparition d'un certain nombre d'hématies, pendant la séparation du sérum. « Quand, dit M. HAYEM, on examine du sang d'hémoglobinurique au microscope, avec les précautions convenables, on voit disparaître pendant quelque temps un certain nombre d'hématies. Plus tard le phénomène s'arrête et le refroidissement du sang n'est plus capable de l'exciter » (2).

La prétendue hémoglobinémie ne serait qu'une fausse hémoglobinémie et la preuve, semble-t-il, c'est qu'il a suffi à COURMONT, MOREL et ANDRÉ (3) de fixer dans le formol les globules rouges du sang de leur malade dont le sérum faisait croire cependant, à première vue, à un

(1) G. HAYEM. — Nouvelle contribution à l'étude de l'hémoglobinurie paroxystique, *loc. cit.*

(2) G. HAYEM. — *Soc. méd. des hôp.* 7 juin 1895, p. 476.

(3) *Loc. cit.*

sang hémoglobinémiqne, pour ne plus observer de laquage.

En réalité il ne faut pas manquer de faire la distinction entre le plasma et le sérum. Le sérum peut-être laqué et le plasma oxalaté centrifugé ne pas l'être. MM. ACHARD et SAINT-GIRONS viennent de vérifier ce fait (1) déjà signalé, en France par MM. ACHARD et FEUILLIE et à l'étranger, par MM. CHOROSCHILOW et FRANCHINI (2).

D'autres expériences enfin (de CAMUS, de FEUILLIE) tendraient à prouver que la seule présence d'hémoglobine en dissolution dans le sang ne serait pas suffisante pour provoquer l'hémoglobinurie ou qu'on n'obtiendrait un résultat appréciable qu'à partir d'une certaine dose d'hémoglobine injectée.

Les expériences de FROUIN sembleraient démontrer aussi que les injections d'hémoglobine purifiée ne provoquent pas la formation d'hémolysines (3).

Le processus hémolytique ne se faisant pas dans le sang s'accomplirait forcément dans les reins.

Comment se fait-elle l'hémolyse intra rénale? Et pourquoi l'hémoglobinurie au lieu d'hématurie?

M. LÉPINE donna le premier sur la dissolution globu-

(1) Remarques sur la pathogénie de l'hémoglobinurie. *Soc. méd. des hôp.* 31 mai 1912, p. 749.

(2) ACHARD et FEUILLIE. — Contribution à l'étude de l'hémoglobinurie expérimentale. *Arch. de méd. expér. et d'anat. pathol.* sept. 1911, p. 560.

(3) A. FROUIN. — *Soc. de biol.* 20 mai 1911, p. 798.

laire rénale cette explication des plus ingénieuses : « Si des globules rouges en petite quantité s'échappent des anses glomérulaires par rupture au diapédèse et tombent dans la cavité de Bowman, il est certain qu'ils ne rencontrent pas un milieu conservateur, comme l'urine normale, mais un liquide aqueux pauvre en sels et privé d'albumine, car ce n'est que plus loin, après les tubes contournés, que le liquide se concentre et mérite le nom d'urine, soit qu'une partie de l'eau se résorbe, comme le soutient C. LUDWIG, soit surtout que le liquide venu des glomérules s'enrichisse par addition des matières solides sécrétées par l'épithélium des tubes. Rien d'étonnant, dès lors, que les globules sanguins, pourvu qu'ils soient en petite quantité, soient dissous dans un tel milieu » (1).

Pour rendre compte de la présence de globules rouges parfois constatés au cours de certaines hémoglobinuries, M. LÉPINE complète ainsi son explication : « Qu'un certain nombre de globules échappent à la destruction, rien d'extraordinaire ; il suffit pour cela que du plasma sanguin transsude en quantité suffisante pour leur constituer un liquide conservateur ou qu'ils s'épanchent non pas à l'origine des voies urinaires, mais dans un point où l'urine est déjà concentrée. »

M. A. ROBIN, de son côté, interprétant les résultats de l'examen histologique du rein gauche d'une malade morte après une crise d'hémoglobinurie, a donné de

(1) R. LÉPINE. *Rev. mens. de méd. et de chir.*, 1880, p. 429. *Soc. méd. des hôp.*, 24 février 1888, p. 83.

l'hémolyse intrarénale une explication assez analogue à celle de M. LÉPINE (1).

L'altération ou la congestion rénale serait-elle suffisante pour produire à elle seule l'hémoglobinurie ? Évidemment non, bien que les observations dans lesquelles la coloration du sérum a été trouvée normale aient permis, un moment, de le supposer ; car, à côté d'elles se trouvent d'autres observations, plus nombreuses, où le sérum se montrait rouge-cerise presque d'emblée, comme s'il avait été réellement laqué *in vivo*. Cette facilité de dissolution des hématies *in vitro*, cette friabilité anormale du caillot dénotait tout au moins une sensibilisation anormale du sang ou pour mieux dire une altération « le caillot de sang humain, à l'état normal, ne se modifiant que sous l'influence de la putréfaction. » (HAYEM).

Il faut dire, tout de suite, que ce caractère anormal du sérum n'est pas absolument spécial à l'hémoglobinurie : M. HAYEM l'a, pour son propre compte, observé chez un malade simplement atteint de néphrite subaiguë avec albuminurie et chez un cardiaque qui avait, au moment de l'examen du sang, une forte congestion du foie (2).

On a cherché à connaître l'agent d'une pareille viciation du sang chez les hémoglobinuriques. Est-ce le froid ?

(1) A. ROBIN. De l'hémoglobinurie. Pathogénie et Traitement. *Soc. méd. des hôp.*, 25 mai 1888, p. 228.

(2) *Soc. méd. des hôp.* 13 juillet 1888, p. 305.

Nous avons vu d'après l'expérience de MM. SIREDEY et GARNIER, que cet agent physique exerçait une action douteuse ou tout au moins inconstante, d'autant plus que chez certains sujets, cependant très prédisposés, comme la malade de M. MILLARD, on n'a pu toujours provoquer artificiellement des crises par l'exposition du corps à l'air froid ou à la douche froide, ni par le moyen des bains de pied froids.

D'ailleurs pourquoi admettre la possibilité d'une dissolution globulaire dans le réseau capillaire cutané sous la seule influence de ce phénomène si fréquent et si banal qu'est le froid ? Les hématies de deux hémoglobinuriques (malade de M. MESNET et un autre de M. HAYEM) soumises à un froid de 2° ne se sont nullement dissoutes.

Le refroidissement ne peut donc pas être une cause efficiente directe mais, tout au plus, une cause déterminante, ainsi que nous l'avons déjà dit.

Il faut incriminer une autre cause telle qu'une modification de la composition chimique du plasma ou *modification de la composition chimique du plasma* ou une *vulnérabilité spéciale des hématies sous l'influence*

Ces hypothèses, se rapprochent, on le voit, de l'action plasmatique et de la fragilité globulaire invoquées par les auteurs qui ont des raisons de croire à l'hémoglobinémie.

La modification de la composition chimique du plasma a été particulièrement soutenue par M. HAYEM. Cependant le rôle des reins ne cessait d'être reconnu répon-

dérant : « La fluxion des reins se juge, tantôt par une simple poussée d'albuminurie, tantôt par une décharge d'hémoglobine dissoute, et il est probable que cette inconstance dans la solution de la crise dépend non seulement de l'intensité de la congestion mais aussi du degré plus ou moins marqué de l'altération indéniable du sang » (1).

La congestion rénale elle-même serait sous la dépendance, par action réflexe, du rétrécissement des artères périphériques consécutif au refroidissement.

M. SALLE avait conclu, lui aussi à une diminution de résistance du sang. « Le point de départ de cette altération réside dans une lésion qualitative et quantitative des globules : l'hémoglobine se dissout parce qu'elle subit l'influence nocive d'un milieu anormal. » (QUINQUAUD).

Quant à la facile vulnérabilité des hématies, elle est connue depuis longtemps.

En dehors des actions fragilisantes exercées sur les hématies par des substances hémolysantes exogènes ou endogènes, il faut aussi tenir compte, comme l'a démontré le premier M. CHANEL (2), des différences assez grandes, générales et individuelles, qu'il y a sous le rapport de la résistance des globules rouges à

(1) G. HAYEM. Nouvelle contribution à l'étude de l'hémoglobinurie paroxystique. *Loc. cit.*

(2) CHANEL. — Recherches sur la résistance des hématies. Thèse de Lyon, 1880.

la simple action des solutions salines, à divers états de dilution.

Dans cet ordre d'idées, M. A. ROBIN apportait, de son côté, à l'occasion d'un jeune hémoglobinurique (1) les preuves d'un trouble de nutrition. Mais en dehors d'un trouble de nutrition, cause d'ordre général et prédisposant, ayant pour résultante d'amoindrir la vitalité des globules rouges, M. ROBIN admettait comme M. HAYEM, dans la pathogénie de l'hémoglobinurie paroxystique, par opposition aux hémoglobinuries toxiques ou expérimentales, le concours d'une cause d'ordre local telle qu'une « poussée congestive du côté des reins.

Les arguments présentés en faveur de l'hémolyse intra-rénale, ont été pour la plupart des plus sérieux et nous ne regrettons pas de les avoir rappelés.

Les plus impressionnants étaient incontestablement ceux qui consistaient 1° en l'absence de tout laquage du sérum chez certains hémoglobinuriques, 2° en la dissolution d'emblée et progressive, *in vitro*, des hématies dans le sérum, chez d'autres.

Mais ces phénomènes peuvent fort bien s'expliquer à l'aide des connaissances que nous possédons aujourd'hui sur l'hémoglobinurie :

1° Si l'hémoglobinémie, comme l'ont mis en lumière M. WIDAL et ses élèves, est tout à fait passagère, fugace, quoi d'étonnant à ce qu'elle n'ait pas été décelée dans les prises de sang tardives, contemporaines de l'émission

(1) A. ROBIN. — De l'hémoglobinurie paroxystique provoquée par la marche. *Loc. cit.*

d'urine accumulée dans la vessie ?

2° Le laquage d'emblée et progressif du sérum n'est pas, non plus, surprenant. En recueillant le sang des hémoglobinuriques dans des récipients frais ou à la température du laboratoire, les expérimentateurs réalisaient, sans s'en douter, l'expérience de DONATH et LANDSTEINER. A la température du vase et du laboratoire la sensibilisatrice se fixait peu à peu et la dissolution ne s'arrêtait que lorsque les hématies avaient absorbé la totalité de la sensibilisatrice.

Malgré ces explications nous reconnaissons qu'il subsiste encore des objections à l'universalité de l'hémoglobinémie et particulièrement celles qui sont soulevées par les travaux de M. Achard et de ses collaborateurs.

MM. ACHARD et SAINT-GIRONS ont tout récemment observé, au cours d'une fièvre typhoïde, des hémorragies rénales avec hémoglobinurie et hématurie (1). A un certain moment même, les urines étaient presque purement hémoglobinuriques. « On ne peut songer dans ce cas, disent les auteurs, qu'à une hémoglobinurie hémorragique par hémolyse intra-urinaire » ; le sérum n'avait aucun pouvoir hémolytique ni pour les globules du malade, ni pour ceux d'un sujet sain ; les globules du malade n'étaient nullement fragiles, ni à l'égard de so-

(1) ACHARD ET SAINT-GIRONS. — Syndrome hémorragique mortel au déclin d'une fièvre typhoïde. Hémoglobinurie par hématurie. *Soc. Méd. des Hôp.*, 16 février 1912, p. 200.

lutions salines, ni à l'égard d'un sérum normal. Par contre, des hémorragies rénales ont été constatées à l'autopsie.

On peut rapprocher du cas précédent la curieuse observation publiée par MM. PÉRIVIER (de Civray) et MORICHAU-BEAUCHAND (de Poitiers) (1). Il s'agit d'une femme de 56 ans chez qui des crises caractérisées par de l'urticaire, de la diarrhée, des vomissements et des douleurs s'accompagnaient parfois de l'émission d'urines rouges, tantôt hémoglobinuriques, tantôt hématuriques. L'hémoglobinurie et l'hématurie se montraient séparément, selon que l'hémolyse se faisait ou non dans les voies urinaires ou intrarénales.

Même dans l'hémoglobinurie paroxystique *a frigore* il est des accès où l'albumine seule est présente dans l'urine, et lorsque l'hémoglobinurie apparaît, non seulement l'albuminurie l'accompagne, mais souvent la précède et la suit (2). Il semble qu'il y ait avant tout, comme l'ont dit MM. ACHARD et FEUILLIÉ (3), albuminurie toxique. « L'hémoglobinurie est un phénomène contingent, que la mise en liberté de la matière colorante

(1) Crises angioneurotiques récidivantes caractérisées par des poussées d'urticaire, des troubles gastro-intestinaux avec hémoglobinurie et hématuries. *Soc. Méd. des Hôp.*, 18 déc. 1908, p. 886.

(2) Il faudra dorénavant établir si l'albuminurie, qui précède ou suit l'hémoglobinurie, est de l'albumine du sérum ou de la globine.

(3) Contribution à l'étude de l'hémogl. expérim. *loc. cit.* p. 563.

ait lieu dans le sang ou dans les reins et quelle que soit la part qu'y prennent les hémolysines ou la fragilité des globules. »

Peut-être est-il sage d'admettre, comme l'ont proposé MM. CHAUFFARD et VINCENT [1] pour leur cas, que la dissociation de l'hémoglobine et du stroma globulaire se fait pour une faible partie déjà dans le plasma circulant et en beaucoup plus forte proportion dans le parenchyme rénal, indiquant ainsi la double origine de l'hémoglobininurie par hémoglobinémie et par élaboration rénale, celle-ci n'intervenant du reste que si le stroma globulaire est au préalable altéré.

M. FEUILLIÉ admet, également, la possibilité de cette double origine, tout en rapportant l'immense majorité des cas d'hémoglobininurie à l'hémolyse intra-rénale, sans hémoglobinémie préalable.

(1) A. CHAUFFARD et Cl. VINCENT. — Hémoglobininurie hémolytique avec ictère polycholique aigu. *Sem. méd.* 22 décemb. 1909, p. 601.

CHAPITRE VI

Théorie de la dissolution des hématies d'hémorragies rénales dans les voies d'excrétion urinaire (*calices, bassinets, uretères, vessie*).

Quelques auteurs ayant observé que les urines hémoglobinuriques étaient, en général, très acides avaient envisagé la possibilité d'une dissolution des hématies, accidentellement extravasées des glomérules de Malpighi et entraînées dans les canaux urinifères, par des acides urinaires. On avait d'abord incriminé l'acide oxalique (VAN ROSSEM en 1877, ULZMANN en 1878) (1) et l'acide urique.

La petite masse fibrineuse enserrée de cristaux d'oxalate de chaux et d'acide urique rencontrée chez le jeune malade de M. A. ROBIN (2) n'était pas pour rendre absurde ce soupçon. Cependant pour les raisons qu'il

(1) Dr Mesnel. *loc. cit.* p. 522.

(2) J. Camus. Thèse.

serait puéril d'énoncer le rôle de ces acides ne fut jamais pris au sérieux.

Faudrait-il songer à l'action d'acides organiques indéterminés ou bien à celle d'acides dont on ne se préoccupe guère en chimie urinaire tels que l'acide hippurique, reconnu globulicide par M. J. CAMUS ?

Les hémoglobinuries urinaires sont très possibles. Nous empruntons à la thèse de M. J. CAMUS ce qu'il faut savoir à leur sujet.

En principe l'urine est un mauvais milieu de conservation pour les globules, et cela se conçoit aisément quand on se représente les différences profondes qui existent entre la composition de l'urine et celle du plasma sanguin, milieu naturel des globules. Au cours d'expériences faites sur l'urine de cinq malades, J. CAMUS trouva l'urine d'un de ces malades globulicide pour les globules d'un autre homme, après deux heures d'étuve à 37°. Si ce malade avait eu au moment de l'expérience une hémorragie rénale et si ses globules étaient restés en contact avec l'urine dans la vessie, pendant deux heures, il est probable qu'il y aurait eu dissolution des hématies, c'est-à-dire, hémoglobinurie et non hématurie.

Le degré de concentration joue un rôle capital dans le pouvoir globulicide des urines.

Depuis longtemps déjà, M. LÉPINE avait expérimenté qu'il suffisait d'additionner une urine peu concentrée d'une à deux fois son volume d'eau et une urine concentrée de quatre à cinq fois son volume d'eau pour

que le mélange, à une température voisine de 30 degrés, détruisît en peu de temps les globules rouges.

Dans une solution saline hypertonique les globules rouges perdent leur eau et se ratatinent ; dans une solution hypotonique ils se gonflent et laissent échapper leur hémoglobine, et cela d'autant plus rapidement que la teneur en sels est plus faible.

Le sérum ne subit généralement pas de profondes variations dans sa composition. Son point de congélation varie de $-0^{\circ}54$ à $-0^{\circ}56$. La composition de l'urine, au contraire, est des plus variables. M. CAMUS a constaté chez le même individu, une variation rapide de Δ allant de $-0^{\circ}24$ à -2° .

Les urines dont le point de congélation se rapproche de 0° sont particulièrement globulicides (urines de néphrite chronique, urine provenant d'une alimentation pauvre en sels, urines de nouveau-nés, etc.).

MM. CAMUS et PAGNIEZ ont rapporté un cas d'hémoglobinurie [1] dans lequel les urines étaient globulicides pour les globules du malade, tandis que le plasma sanguin ne révélait pas trace d'hémoglobinémie.

Comme le font remarquer ces auteurs, si dans les cas d'hémoglobinurie sans hémoglobinémie on essayait l'action de l'urine sur les globules, après détermination du point cryoscopique, peut-être trouverait-on des faits justiciables de l'explication de ce phénomène par action

(1) J. CAMUS et PAGNIEZ. Un cas d'hémoglobinurie au cours d'une néphrite chronique par action hémolysante de l'urine. *Soc. méd. des hôp.*, 26 avril 1901.

hémolysante de l'urine hypotonique sur des hématies accidentellement extravasées dans les voies d'excrétion urinaire.

L'influence des repas, un changement dans l'alimentation habituelle, en faisant varier la composition des urines, ne peuvent transformer le pouvoir globulicide. M. CAMUS a pu obtenir sur des animaux d'expérience, et presque à volonté, soit de l'hémoglobinurie après hématurie, soit de l'hématurie après hémoglobinurie, rien que par action alimentaire (administration ou privation de sel marin).

Et dans les cas d'hémoglobinurie où des hématies très nettes sont constatées dans le sédiment urinaire, il n'est pas irrationnel de penser qu'elles doivent leur parfaite conservation à une élévation de la densité de l'urine.

L'osmo-nocivité par hypotonie des urines étant admise on comprend le rôle que peut jouer l'introduction du chlorure de sodium dans l'organisme.

Le rôle de l'urée est aussi des plus intéressants à connaître.

« Si l'on fait tomber, dit M. J. Camus dans sa thèse, des globules rouges dans une solution d'urée isotonique ou hypertonique par rapport au sérum sanguin, on voit ces globules rouges être laqués comme s'ils tombaient dans de l'eau distillée. Si dans de semblables solutions d'urée on ajoute en tâtonnant du NaCl jusqu'à ce que l'hémolyse ne se produise plus, on voit que la quantité de sel qu'il a fallu ajouter est la même que

celle qu'il a fallu ajouter dans de l'eau distillée pour éviter l'hémolyse. Nous voyons que les solutions d'urée échappent aux lois de l'osmose et se comportent comme de l'eau distillée vis-à-vis des globules rouges. Ces faits bien démontrés par GRYS nous apprennent pourquoi certaines urines ayant une concentration égale ou supérieure au sérum sanguin peuvent détruire cependant les globules rouges par action osmo-nocive. Du Δ obtenu par la congélation de l'urine, il faut retrancher ce qui, dans l'abaissement de ce point de congélation, est attribuable à l'urée (1) ».

Donc quand on aura à statuer sur le pouvoir hémolysant d'une usine, il conviendra de ne pas être trop affirmatif, tant qu'on ne connaîtra pas sa teneur en urée.

Mais d'autres réserves s'imposent depuis les travaux de MM. ACHARD et SAINT-GIRONS (2).

« Nous avons étudié, disent ces auteurs, 10 cas dans lesquels le taux des chlorures, par litre, était compris entre 1 gr. 5 et 11 gr. 2, et le point cryoscopique entre $-0^{\circ}46$ et $-1^{\circ}82$. Or, deux seulement de ces urines se sont montrées hémolysantes : elles contenaient respectivement 4 gr. et 5 gr. 3 de chlorures et congelaient à $-0^{\circ}75$ et $-0^{\circ}74$. Parmi les autres urines dépourvues de pouvoir hémolytique, six renfermaient moins de 4 p. 1.000 de chlorures.

Le taux des chlorures peut donc descendre parfois assez bas sans rendre l'urine hémolysante, et, par con-

(1) J. Camus, thèse.

(2) *Loc. cit.*

séquent, cette insuffisance saline n'explique pas toujours, à elle seule, l'hémolyse.

Les globules qu'une hémorragie verse dans l'urine hémolysante s'y dissolvent jusqu'à ce que la proportion de plasma devienne assez grande pour abaisser, puis abolir le pouvoir hémolytique.

En somme, d'après ces recherches, l'hémolyse urinaire paraît souvent résulter d'influences multiples qu'il n'est pas toujours facile de bien déterminer. »

DEUXIÈME PARTIE

Rapports entre les Ictères hémolytiques et les hémoglobinuries paroxystiques « a frigore »

Dans les précédents chapitres il a été souvent parlé d'altération sanguine, de modification du plasma ou de fragilité globulaire. Ces dénominations seules font naturellement penser aux ictères hémolytiques acquis, si bien étudiés par MM. WIDAL, ABRAMI et BRULÉ (1).

Fragilité globulaire qui se manifeste par une diminution de la résistance normale aux solutions chlorurées hypotoniques, hématies granuleuses, hypoglobulie, anisocytose et polychromatophilie sont les principaux caractères hématologiques des ictères hémolytiques. Or ces mêmes caractères ont été rencontrés ensemble ou séparément, dans beaucoup d'hémoglobinuries paroxystiques.

(1) F. WIDAL, P. ABRAMI et M. BRULÉ. — Les ictères hémolytiques acquis. Congrès français de méd. Lyon.

Une autre propriété, que possède le sérum sanguin des ictériques hémolytiques, c'est celle d'agglutiner les globules du porteur. Or « cette anomalie sanguine très exceptionnelle en dehors de l'ictère hémolytique acquis, est d'autant plus intéressante à y signaler que l'on sait les rapports étroits des agglutinines et des lysines et que l'auto-agglutination apparaît comme un phénomène connexe du processus hémolytique » (1).

La clinique nous permet également d'établir un rapprochement, même étroit, entre ces deux maladies. Nous pouvons citer au moins trois observations très catégoriques à ce sujet, sans compter celle, non moins édifiante, de VON BETTMANN, publiée en 1900.

C'est d'abord le cas de MM. CHAUFFARD et TROISIER (2).

Un malade présente, en dehors de crises d'hémoglobinurie, les symptômes caractéristiques cliniques, et hématologiques, des ictères hémolytiques.

« Le point le plus curieux de cette observation, de l'aveu des auteurs, est le trait d'union qu'elle constitue, pour ainsi dire, entre les ictères hémolytiques et l'hémoglobinurie, car, en somme, il semble bien que ce malade était un petit hémoglobinurique. Dans quelle catégorie faut-il donc le placer, parmi les *simples ictériques* hémolytiques ou parmi les hémoglobinuriques ? C'est ici que, malheureusement, nous ne pouvons apporter de document décisif ; il nous a été impossible

(1) WIDAL, ABRAMI et BRULÉ. — Les ictères hémolytiques acquis. *Loc. cit.* p. 241.

(2) *Loc. cit.*

de pratiquer l'expérience de Donath et Landsteiner et de faire sur le sérum et les hématies les recherches nécessaires. Faible fragilité globulaire, présence d'un chiffre élevé d'hématies granuleuses, existence d'une minime hémoglobininurie continue avec poussées paroxystiques : tels sont les faits constatés, sur l'interprétation desquels de très grandes réserves doivent pour le moment, être maintenues.

Néanmoins, l'insuccès ici du traitement spécifique, l'absence de refroidissement comme cause occasionnelle des crises permettent plutôt de penser à une faible hémoglobininurie d'origine hémolytique résultant de la fragilité globulaire elle-même, par insuffisance relative de l'élimination biliaire pléiochromique.

L'observation suivante de MM. GILBERT et CHABROL (1) n'est pas moins suggestive que la précédente.

Il s'agit d'un homme de 57 ans, cholémique, chez qui l'épreuve d'Ehrlich suffit à provoquer des crises d'hémoglobininurie de moyenne intensité (d'une durée de trois heures environ) et chez qui cependant l'épreuve de Donath et Landsteiner est constamment négative. En dehors des crises, la résistance des globules rouges est trouvée normale. Mais si au moment de l'épreuve du refroidissement, on mesure la résistance des hématies, on constate qu'elle est diminuée :

(1) A GILBERT et CHABROL. Sur un cas d'ictère acholurique simple avec hémoglobininurie. *Soc. de biol.* 20 mai 1911, p. 773.

Avant l'action du froid.....	II ¹ 50	II ² 46	H ³ 40
Immédiatement après l'épreuve			
d'Ehrlich et 2 heures plus tard...	H ¹ 60	II ² 56	H ³ 40

Ce malade permet de saisir dans leurs rapports réciproques la cholémie, la fragilisation des hématies et l'hémoglobinurie. « Il pourrait être considéré tour à tour, disent MM. Gilbert et Chabrol, comme atteint d'ictère acholurique simple sans fragilité globulaire, comme atteint d'ictère acholurique avec fragilité (ictère dit hémolytique), lorsque sous l'action du froid, la fragilité des globules apparaît dans le sang circulant, et comme atteint d'ictère acholurique avec hémoglobinurie, lorsque l'élimination rénale supplée à l'élimination biliaire.

« Un lien indiscutable rattache entre eux les ictères acholuriques et les réunit avec certaines formes d'hémoglobinurie paroxystique. »

Et MM. GILBERT et CHABROL attribuent, dans ces diverses manifestations « d'un même état morbide », un rôle prépondérant à la « suractivité des organes hémolytiques, foie et rate, rate surtout. « Si cette activité reste modérée, il ne se produit aucune modification des hématies circulantes ; si elle devient plus marquée, on observe une fragilité des hématies périphériques ; au degré extrême de cette activité hémolysante se place l'hémoglobinémie et l'hémoglobinurie ».

Enfin MM. WIDAL, LEMIERRE, ABRAMI et KINDBERG ont publié récemment (1) une observation d'ictère grave

1) Ictère grave d'origine hémolytique dû au *bacillus perfringens*. Soc. méd. des hôp., 10 novembre 1911.

d'origine hémolytique avec hémoglobininémie et hémoglobininurie.

Il s'agit d'une jeune femme emportée en quelques jours, à la suite d'un avortement, et ayant présenté les symptômes classiques de l'ictère grave le plus accentué. Or il ne s'agissait pas, en l'espèce, d'une ictère hépatogène. Tous les caractères cliniques et hématologiques de ce syndrome étaient ceux de l'ictère hémolytique ; la destruction sanguine était si intense et brutale qu'il y avait hémoglobininémie et hémoglobininurie...

En présence de tels renseignements on est presque en droit d'échafauder la théorie pathogénique suivante :

Un poison passe tout formé (1) ou se développe dans

(1) La perméabilité de l'intestin pour les hémolysines, du moins pour certaines, quand elles sont introduites dans l'estomac à hautes doses semble nettement établie.

Mlle CEAPARU a cherché à constater le passage des hémolysines à travers la paroi de l'intestin en introduisant dans l'estomac de lapins ou de chiens, à jeûn ou en pleine digestion, du sérum de chèvre spécifiquement hémolytique pour chacune de ces deux espèces.

Les phénomènes d'hémolyse résultant du passage de l'hémolysine à travers l'intestin se sont traduits : 1° par des modifications du sang ; 2° par des modifications des urines.

Des phénomènes nets d'hémolyse ont été constatés chez 60 o/o des animaux inoculés. Dans la moitié des cas chez les chiens, dans le tiers des cas chez les lapins, les urines étaient sanguinolentes, la présence de l'hémoglobine étant confirmée par l'examen spectroscopique.

Avant ces constatations intéressantes on savait déjà que le blanc d'œuf et le sérum de cheval normal, inoculés par voie gastrique à des animaux adultes, traversaient la paroi intestinale et donnaient lieu dans le sang à la formation de précipitines spécifiques.

(Du passage des hémolysines à travers la paroi intestinale. Soc. de biol., 16 avril 1908, p. 766).

le sang. Appelons-le du nom assez vague d'hémolysine. Immédiatement, peu à peu ou brutalement, il y a fragilisation, puis destruction des globules.

Dans un premier degré la destruction globulaire est faible, lente. Cliniquement, l'anémie se révèle par un peu de pâleur, de l'essoufflement, de la fatigue.

Dans un deuxième degré la destruction globulaire est assez intense pour donner lieu à du subictère généralisé, d'intensité variable, preuve d'une hémoglobininémie légère préalable.

Dans un troisième degré la destruction est plus soudaine et plus forte. Les fonctions normales du foie et surtout de la rate, sont débordées ; ces organes se tuméfient légèrement ; l'hémoglobine dissoute dans le plasma ne pouvant être immédiatement transformée ou entièrement retenue passe dans les urines. Une teinte ictérique nette se manifeste généralement après la crise.

L'intoxication expérimentale par la toluyène diamine, permet de saisir sur le vif l'action graduée du poison hémolysant sur les hématies.

« Expérimentalement, disent MM. WIDAL, ABRAMI et BRULÉ (1) l'existence d'ictères consécutifs à des destructions sanguines n'est plus à démontrer ; à l'aide des poisons hémolysants, comme la toluyène diamine, l'hydrogène arsénié, la cyclamine, la morille rouge, on peut à volonté, en variant les doses de toxique obtenir soit de l'hémoglobininémie, soit de l'ictère avec cholurie,

(1) Les ictères hémolytiques acquis. *loc. cit.* p. 277.

soit de la simple urobilinurie. MM. LESNÉ et RAVAUT ont établi la filiation de tous ces phénomènes dans l'hémolyse expérimentale par l'eau distillée ». Suivant la quantité plus au moins abondante de substance hémolytique injectée ils ont vu soit l'hémoglobininurie, soit la cholurie, soit l'urobilinurie. La première succéderait à l'hémolyse massive, la seconde à l'hémolyse moyenne, la troisième à l'hémolyse minime.

Dans un quatrième degré, enfin, la destruction des globules rouges est considérable. Les symptômes d'ictère grave se produisent, soit que le foie participe secondairement et tardivement à la formation ou à l'accentuation de cet ictère, soit que la biligénie continue à demeurer, comme au début, exclusivement extrahépatique. En même temps, les éléments nobles du rein sont irrités par le passage des pigments biliaires ou sanguins en dissolution ou par l'élimination des albumines modifiées considérées comme hétérogènes ; les glomérules peuvent être perforés et les tubuli oblitérés par des débris cellulaires, des leucocytes, des cylindres, des granulations hématiques, ce qui entraîne l'anurie et la mort.

Cependant il faut bien spécifier que certains phénomènes observés peuvent rester parfaitement indépendants, isolés. C'est ainsi que la fragilité globulaire n'aboutit pas forcément à l'hémoglobininurie, même quand elle est très prononcée.

MM. CHAUFFARD et TROISIER [1] rapportent un cas où

(1) *Loc. cit.*

la fragilité globulaire était intense et les hématies granuleuses en forte proportion sans qu'il y ait jamais eu hémoglobinurie.

MM. FOIX et SALIN ont, rencontré une fragilité globulaire rendant les hématies plus sensibles à l'action des hémolysines normales du sérum humain chez un ancien syphilitique atteint de paralysie générale, sans qu'il y ait eu, non plus, hémoglobinurie.

Faut-il admettre pour la production de l'hémoglobinurie, chez les sujets atteints de fragilité globulaire, une lésion rénale concomitante laissant filtrer l'hémoglobine dissoute dans le plasma ? Une observation publiée par MM. GILBERT et LEREBoullet (1) semblerait confirmer cette hypothèse.

Il s'agit d'une malade atteinte de cholémie permanente depuis six ans. Cette cholémie est sujette à des variations d'intensité dont les maxima répondent à des accidents d'hémoglobinurie paroxystique. Ces accidents ne semblent être que « des épisodes intercurrents que le froid suffit à provoquer et dont d'ailleurs la prédisposition nerveuse facilite l'apparition ».

Ici l'intervention rénale a été formellement reconnue.

Ce qui n'a rien d'étonnant, car les infections biliaires chroniques, comme les infections biliaires aiguës, finissent par avoir leur répercussion sur le filtre rénal. D'après MM. GILBERT et LEREBoullet, elles peuvent pro-

(1) *Loc. cit.*

duire au moins trois ordres de symptômes rénaux :
1° l'albuminurie continue ; 2° l'albuminurie intermittente ; 3° l'hémoglobinurie paroxystique.

Quoiqu'il en soit du processus intime des phénomènes observés nous pouvons dire avec HJLMANS VAN DEN BERGH [1] : « Nous commençons à entrevoir des rapports étroits entre des phénomènes pathologiques, considérés antérieurement comme étant bien distincts les uns des autres : les anémies graves [essentielles], les ictères hémolytiques, les hémoglobinuries ».

Il faut s'habituer à considérer non des maladies isolées, profondément distinctes les unes des autres, mais des modalités diverses d'une même maladie.

De même que la lymphangite, la *phlegmatia alba dolens*, l'érysipèle, la fièvre scarlatine, la fièvre puerpérale, sont considérées comme des modalités morbides d'un même agent spécifique, de même il n'est pas invraisemblable de supposer que les anémies essentielles, les ictères hémolytiques acquis, les hémoglobinuries paroxystiques, avec fragilité globulaires, et certains ictères graves ont entre eux ou entre elles des liens de parenté ; ces différentes affections peuvent bien n'être que des catégories diverses d'une lésion sanguine originelle.

Une observation de MM. CHAUFFARD, TROISIER et

(1) Ictère hémolytique avec crises hémoglobinuriques. Fragilité globulaire. *Rev. de méd.* 10 janvier 1911, p. 63.

GIRARD (1), apporte un nouvel appui à cette façon de concevoir l'enchaînement des manifestations morbides.

Les travaux parus dans ces dernières années sur les ictères d'origine hémolytique avaient permis de distinguer deux groupes d'ictères hémolytiques, paraissant s'opposer l'un à l'autre, et caractérisés le premier par de la fragilité globulaire, le second par la présence dans le sérum d'une hémolysine libre (ictères hémolysiniques). Or, l'observation de MM. CHAUFFARD, TROISIER, et GIRARD établit, chez le même sujet, la coexistence d'hémolysinémie et de fragilité globulaire. La constatation d'une hémolysinémie puissante dans le sérum et d'une fragilité considérable des globules rouges est une nouvelle preuve de l'unité du processus hémolytique, lequel était lui-même lié à une anémie splénomégalique dont la malade en question était atteinte depuis de longues années. A signaler enfin, chez cette malade, un ictère polycholique avec urines chargées d'urobiline et de bilirubine et avec matières fécales riches en stercobiline.

L'ictère hémolysinique peut donc se rencontrer avec les anémies graves, avec l'hémoglobinurie, avec l'anémie splénomégalique. Il est lié à l'apparition dans le sang d'anticorps hémolytiques puissants. Mais comme le reconnaissent MM. CHAUFFARD, TROISIER et GIRARD il ne faudrait pas faire de ce syndrome un cas isolé au milieu des autres syndromes hémolytiques. Les caté-

(1) A. CHAUFFARD, Jean TROISIER et Lucien GIRARD. Ictère polycholique aigu à la fois par hémolysinémie et par fragilité globulaire, au cours d'une anémie splénomégalique. *Soc. méd. des hôp.* 31 mai 1912, p. 727.

gories morbides des ictères hématogènes sont quelque peu conventionnelles et artificielles. « D'apparence si diverses elles sont en réalité, reliées les unes aux autres et rentrent dans le cadre général de l'hématolyse ».

Un tel enchaînement des faits cliniques, une telle graduation dans l'intensité des phénomènes morbides répond bien à nos conceptions philosophiques : *natura non facit saltus*...

TROISIÈME PARTIE

Des hémoglobinuries symptomatiques d'origine infectieuse ou toxique

CHAPITRE I

Hémoglobinuries d'origine infectieuse ou microbienne

Les microorganismes peuvent sécréter des toxines hémolysantes. On connaît la tétanolysine, la vibriolysine, la streptolysine, la staphylolysine.

L'hémoglobinurie a été constatée au cours de maladies infectieuses telles que la variole, la scarlatine, la fièvre typhoïde (1), l'ictère grave, la diphtérie.

(1) Ch. ACHARD et F. SAINT-GIRONS., *loc. cit.*

M. LION a rapporté un cas d'hémoglobinurie produite par une infection due au *Proleus* [1].

Mais le plus beau cas de septicémie hémolytique qui ait été relaté jusqu'à ce jour est certainement le cas de MM. WIDAL, LEMIERRE, ABRAMI et KINDBERG [2]. *Fragilité globulaire, hémoglobinémie, hémoglobinurie, ictère grave* se trouvent dans cette observation. L'agent causal de ces symptômes était le *bacillus perfringens*. « Ce microbe isolé du sang pendant la vie, était doué d'un tel pouvoir hémolytique qu'injecté en petite quantité à des lapins, il provoquait chez eux, en quelques heures, une hémoglobinémie mortelle, et que, mélangée in vitro à une grande quantité d'hématies, il les dissolvait très rapidement par ses endotoxines hémolytiques. »

Plus nombreuses sont les observations d'ictère hémolytique aigu, d'origine microbienne. Les faits rapportés par M. SACQUÉPÉE, par MM. GAUCHER et GIROUX, de BEURMANN, BITH et CAÏN, par M. LANDOUZY, MM. SABRAZÈS, MURATEK et MOUGNEAU, ont montré l'intervention du streptocoque, du tréponème de la syphilis, du bacille de KOCH dans la genèse de semblables ictères [3].

Or, nous avons précédemment démontré que les hémoglobinuries avaient des liens étroits de parenté avec les ictères hémolytiques.

(1) Note sur un cas d'hémoglobinurie infectieuse. *Soc. de biol.*, 29 déc. 1894, p. 806.

(2) Ictère grave d'origine hémolytique dû au *bacillus perfringens*. *Soc. méd. des hôp.* 10 nov. 1911.

(3) Cité de WIDAL, ABRAMI et BRULÉ. — Les ictères hémolytiques acquis. *loc. cit.*., p. 244 et 261.

Il en serait ainsi, pour MM. A. SADRÉ et M. COUTO, de l'ictère de la fièvre jaune ; dès 1901, ces auteurs s'efforcent de démontrer la nature hématogène de cet ictère, créé, en dehors de toute intervention hépatique, par l'action sur les hématies du poison amaril (1).

Les vers intestinaux eux-mêmes ont été incriminés dans la production d'hémolysines. Pour l'ankylostome et le botriocéphale, en tout cas, le pouvoir de former des hémolysines paraît aujourd'hui bien démontré.

Nous nous empressons de rappeler que l'hémoglobi-nurie venant compliquer la symptomatologie des maladies infectieuses se voit rarement.

(1) *Loc. cit.*



CHAPITRE II

Hémoglobinuries par action toxique clinique, alimentaire ou auto-tonique

Elles sont nombreuses les substances chimiques minérales ou organiques susceptibles de provoquer la destruction globulaire avec ou sans formation de méthémoglobine (1) soit par injection intraveineuse, soit par absorption respiratoire, soit par ingestion gastrique. Les unes, parmi lesquelles le chlorate de potasse, le naphtol, l'acide pyrogallique, le suc de certaines morilles, l'hydrogène arsénié, l'iode, la glycérine, l'éther agissent physiquement en désagrégeant ou en fragmentant les globules rouges, les autres telles que l'aniline, l'aniline diméthylque, agissent chimiquement en séparant la matière colorante du stroma globulaire.

Toutes ces substances, quel que soit leur mode d'ac-

(1) Le nitrite de sodium, le permanganate de potassium, l'acide pyrogallique, les chlorates et les ferricyanures sont méthémoglobinisants et éminemment cythémolytiques à l'exception des ferricyanures qui ne produisent la méthémoglobinurie que sur l'hémoglobine préalablement dissoute, (d'après HAYEM.)

tion intime sont désignées, depuis Poxfick, sous le nom de substances *cythémolytiques* (1).

Des métaux tels que le plomb colloïdal ou le plomb métallique en poudre ou les sels de plomb [nitrate, bromure, salicylate, acétate, iodure, oxalate, citrate, hydrate], tels que l'argent, l'argent colloïdal et les sels d'argent, le mercure et le fer, sont doués aussi de propriétés hémolytiques (2).

A cette nomenclature il faut joindre la toluyène diamine, la saponine, les acides biliaires, le sang d'animal d'espèces différentes, le venin de serpent, et encore la liste des poisons exogènes hémolysants ne sera pas complète.

Nous croyons intéressant de rapporter deux cas d'hémoglobinurie par empoisonnement, ne serait-ce que pour établir les relations de symptômes qu'ils offrent avec les hémoglobinuries paroxystiques *a frigore*.

C'est d'abord une femme de 39 ans, rentrée à l'hôpital, dans le service de M. Hayem, avec des symptômes graves d'avortement. « Peu de jours après son entrée, la malade présente un *ictère hématique* » caractérisé au début par une coloration jaune brun de tout le corps, des conjonctives et des muqueuses ; cette coloration passe bientôt au jaune franc ; une leucocytose intense se produit ; puis survient de la néphrite avec hémoglobinurie et méthémoglobinurie ; le foie

(1) COURTOIS-SUFFIT. — In *Manuel de méd.* publié sous la dir. de DEBOVE et ACHARD, tome VI, 1895.

(2) L. PRETL. — Hémolyse par le plomb, le plomb colloïdal et les sels de plomb. *Soc. de biol.* 11 juillet 1908, p. 52.

s'hypertrophie ; il y a hypercholie énorme et un ictère biliaire se superpose à l'ictère hémolytique. Cependant la disparition des pigments en dissolution dans le sang (hémoglobine, méthémoglobine) s'effectue progressivement. Malheureusement la malade meurt par urémie..... Il s'agit là d'une intoxication de nature indéterminée dont les symptômes sont très identiques à ceux observés par M. Hayem sur des chiens empoisonnés expérimentalement par les chlorates (1).

Un autre exemple est fourni par un cas d'empoisonnement par l'acide pyrogallique, rapporté par M. DALCHÉ (2). Ici encore on retrouve une teinte subictérique des téguments, une langue saburrâle, de la fièvre, de l'hypertrophie de la rate et du foie, des douleurs épi et hypogastriques, de l'albuminurie, de la méthémoglobinurie et de l'hémoglobinurie.

Si les hémoglobinuries causées par des poisons chimiques, du ressort de la toxicologie, sont une rareté, plus nombreuses semblent être les hémoglobinuries imputables à des poisons appartenant à la chimie biologique pathologique, poisons sur la formation et la nature desquels on est peu fixé.

Dans cette dernière catégorie peuvent se placer les poisons alimentaires. Le cas d'hémoglobinurie rapporté

(1) G. HAYEM et C. GHICA. — Ictère méthémoglobinurique. Empoisonnement par une substance méthémoglobinisante de nature indéterminée. *Soc. méd. des hop.* 23 juillet 1897, p. 1059.

(2) P. DALCHÉ. — Empoisonnement par l'acide pyrogallique. Hémoglobinurie toxique. *Soc. méd. des hop.* 22 mai 1896, p. 470.

par MM. CHAUFFARD et VINCENT (1) pourrait bien avoir pour point de départ une intoxication alimentaire. Voici du reste, résumée, cette observation, instructive à plus d'un titre :

Il s'agit d'un homme de 47 ans entré à l'hôpital le 12 juillet 1909 dans un état comateux ; il présente une teinte jaune cerise des téguments et des conjonctives ; les muqueuses sont décolorées ; pas de fièvre.

La nuit suivant l'entrée, et le lendemain, il émet une petite quantité d'urines hémoglobinuriques dont le dépôt contient de nombreux cylindres granuleux. Le 14, le patient va mieux : la diurèse commence, la teinte jaune diminue d'intensité, les matières fécales nagent dans une boue biliaire surcolorée qui renferme en abondance des pigments biliaires et de l'urobiline. On apprend que le malade, voyageant à pied en Bretagne, avait éprouvé, vers la fin du mois de juin, d'abord un léger malaise avec courbature, attribué par le malade à *l'ingestion de poissons, moules et araignées de mer*, puis quelques accès fébriles sans cause appréciable.

Le 8 juillet, cet homme s'aperçut que ses urines étaient « couleur de bière anglaise ». Le 9 on lui fit observer qu'il avait « les yeux jaunes ». Le 10, se sentant mal à l'aise, il rentra à Paris. Arrivé chez lui, il se coucha et se mit à vomir de la bile en grande quantité. Le 11, au dire de son concierge, il vomit du sang et de la bile, évacua des matières sanglantes et émit des urines fortement rouges.

L'expérience de Donath et Landsteiner et celle d'Ehrlich,

(1) *Loc. cit.*

pratiquées sur ce malade ont été négatives. Il ne fallait donc pas songer à une hémoglobinurie *a frigore*.

Par contre, MM. Chauffard et Vincent ont observé une certaine fragilité globulaire : H¹ 52, à la fin de la crise, de l'hypoglobulie : 920.000 globules rouges, un grand nombre d'hématies granuleuses : 50 o/o et nucléées : 16 o/o, le 14 juillet.

Ces caractères font penser aussi à la possibilité d'une origine hémolytique de la maladie, mais d'assez loin, car dans les ictères hémolytiques la fragilité globulaire est généralement plus prononcée et les hématies granuleuses et nucléées moins nombreuses.

Un des points les plus curieux de cette observation c'est que le sérum, légèrement hémoglobinémique *in vivo* et fortement *in vitro*, renfermait une hémolysine active d'abord pour ses propres globules [autolysine] pendant la période de la crise, jusqu'au 16 juillet. Plus tard on décela seulement une hémolysine active pour les globules d'autres hommes. La présence de cette dernière s'est maintenue quatre mois environ.

La coagulation du sang était rapide et il n'y avait point de dissolution totale du caillot.

MM. CHAUFFARD et VINCENT ont mis en lumière la participation rénale. « La dissociation de l'hémoglobine et du stroma globulaire se faisait pour une faible partie déjà dans le plasma circulant et en beaucoup plus forte proportion dans le parenchyme rénal, indiquant ainsi la double origine de cette hémoglobinurie par hé-

moglobinémie et par élaboration rénale, celle-ci n'intervenant du reste que si le stroma globulaire est au préalable déjà altéré ».

Le malade quitta l'hôpital au mois d'août sans présenter de récidence.

L'histoire clinique de ce malade se rapproche des ictères hémolytiques à forme d'ictère grave récemment étudiés par MM. ROQUE et CHALIER [1], comme l'indiquent MM. CHAUFFARD et VINCENT, ou bien évoque l'idée d'une intoxication alimentaire avec troubles hépatiques et rénaux, avec altération sanguine par formation d'une hémolysine, ainsi que cela se passe dans les intoxications expérimentales avec la toluylène diamine.

On sait aussi que l'organisme, sous des influences impossibles à préciser, est capable de fabriquer lui-même des poisons donnant lieu à divers accidents. Certaines anémies, certaines albuminuries même, les vomissements incoercibles de la grossesse, ne reconnaissent-ils pas pour cause des auto-intoxications ?

Des hémoglobinuries vraisemblablement dues à une auto-intoxication ont été signalées.

Voici, par exemple, une observation de M. G. BALLET (1).

Il s'agit d'un enfant de 11 ans qui est pris tout d'un coup des symptômes de l'ictère le plus grave ; ses téguments se

(1) J. CHALIER. Les ictères hémolytiques. Thèse de Lyon 1909.

(2) G. BALLET. *Soc. méd. des hôp.*, 25 mai 1888, p. 244.

teintent rapidement en jaune ; le petit malade tombe dans la prostration et moins de douze heures après il émet des urines fortement colorées en rouge par de l'hémoglobine.

M. G. BALLET croit, en l'espèce, à une hémoglobinurie survenue au cours et sous l'influence d'une auto-intoxication.

Le cas publié par MM. PÉRIVIER et MORICHAU-BEAUCHANT (1) nous paraît pouvoir rentrer dans la catégorie des hémoglobinuries par intoxication ou auto-intoxication. Les crises d'urticaire, les troubles gastro intestinaux, les hémoglobinuries et les hématuries alternantes, appartiennent au même cortège de manifestations toxiques. Le sérum ne s'est, à aucun moment, montré laqué et l'épreuve de DONATH et LANDSTEINER a toujours été négative.

S'il fallait rechercher les causes de ces intoxications endogènes, peut-être pourrions-nous porter nos soupçons, avec des chances de succès, sur les *leucomaïnes*, ces alcoïdes produits dans l'économie vivante, par transformation de substances albrominoïdes et dont M. ARMAND GAUTIER a révélé l'existence, en de mémorables travaux.

(1) *Loc. cit.*

CHAPITRE III

Hémoglobinurie par action prétendue hémolysante de l'acide carbonique

Une mention toute spéciale doit être faite de l'action hémolytique, réelle ou seulement apparente, de l'acide carbonique.

A l'origine de cette théorie nous retrouvons le professeur MURRI. Ce savant voyait une preuve de la dissolution intravasculaire des globules dans l'absence de substances globulicides dans les urines examinées. L'ictère si fréquent chez les hémoglobinuriques, ictère dont l'origine était manifestement sanguine puisqu'il n'obtint jamais dans l'urine la réaction de Gmelin, lui en donnait une autre preuve.

D'après lui, les globules rouges naissent et circulent avec un pouvoir moindre qu'à l'ordinaire de résister aux agents dissolvants. Or quels sont les éléments dont l'action énergique peut expliquer les crises paroxystiques ? Ce sont l'*acide carbonique* et la *basse température*. « Sur différents points éloignés du centre circula-

toire et moins favorisés quant à la constance de la température locale, il y a profond refroidissement du sang et accumulation insolite d'acide carbonique... Il en résulte donc que certains globules rouges, doués d'une résistance moindre vis-à-vis de leurs dissolvants ordinaires se détruisent » (1).

L'influence *in vitro* de l'acide carbonique sur les hématies a été étudiée récemment par P. TEISSIER et M. DUVOIR (2). Ces auteurs ont démontré que la résistance globulaire est très diminuée pour les globules traités par CO_2 . Voici les chiffres : $R^1 = 0,60$, $R^2 = 0,56$, $R^3 = 0,36$.

Un peu plus tard, J. TROISIER (3), à la suite d'expériences, conclut que l'influence de l'acide carbonique peut se faire sentir *in vivo* et déterminer l'apparition d'un ictère sanguin (cyanose ictérigène). Mais l'étude qui semble la plus démonstrative sur l'action hémolytante de l'acide carbonique a été faite par un hollandais, M. A. HIJMAN VAN DEN BERGH.

Cet auteur (4) expérimentant sur trois malades la technique de DONATH et LANDSTEINER pour la recherche d'une sensibilisatrice hémolytique obtint des résultats

(1) Analyse des travaux du prof. MURRI par le Dr A. RAMLOT. in-Pathogénie de l'Hémogl. *Rev. mens. de méd. et de chir.* 1880 p. 737 et 738.

(2) Influence in-vitro de certains gaz (O , Az , CO_2 , air atmosphérique) sur la résistance globulaire. *Soc. de biol.* 19 février 1910 p. 281.

(3) Ictères hémolytiques avec polyglobulie, *Soc. de biol.* 27 mai 1911, p. 859.

(4) HIJMAN VAN DEN BERGH. De l'hémoglobinurie paroxystique in *Semaine médicale*, 24 nov. 1909, p. 559.

incertains ou négatifs. Les expériences entreprises le ramenèrent à une vieille théorie d'après laquelle l'hémoglobinurie serait due à une substance qui ne se retrouve pas dans les expériences *in vitro*. La substance à laquelle, en l'espèce, il est le plus naturel de penser, c'est l'acide carbonique. Et, en fait, M. HUMANS réussit à hémolyser le sang de ses malades, en le faisant traverser par un courant d'acide carbonique.

D'autres expériences, qu'il serait trop long de décrire, furent effectuées.

« Elles semblent permettre, dit leur auteur, de mieux concevoir le mécanisme de l'hémoglobinurie paroxystique. Aussi longtemps que le sang est riche en oxygène, le froid ne produit pas d'hémolyse. De même le CO_2 sans refroidissement, c'est-à-dire à 37° , ne produit rien non plus ; mais dès que la température s'abaisse en présence de l'acide carbonique, l'hémolyse apparaît. Les résultats concordent bien d'ailleurs, avec l'influence connue du refroidissement sur la production des crises d'hémoglobinurie ; même *in vitro* on a vu qu'il suffit d'un abaissement de température relativement faible pour déterminer l'hémolyse ».

Faut-il accepter ces conclusions ? Nous ne le pensons pas. Si elles étaient justes, on devrait, ce nous semble, observer l'hémoglobinurie chez les individus qui meurent asphyxiés dans des endroits froids. Or chez les asphyxiés [suicidés par pendaison, assassinés par strangulation, animaux anoxhémisés expérimentalement]

on a bien signalé un état fluide du sang, mais jamais d'hémoglobinurie.

D'ailleurs HIJMAN, dans une observation plus récente [1], semble avoir abandonné l'absolu de sa première hypothèse.

Il s'agit d'un malade âgé de 47 ans chez qui une hémolyse exagérée se manifeste par de l'ictère, de l'anémie et des crises hémoglobinuriques. Cette hémolyse n'est pas due à la présence de substances hémolytiques spécifiques dans le sérum du malade, comme c'était, par exemple, le cas du malade de MM. CHAUFFARD et VINCENT [2]; sa cause probable réside en une *fragilité globulaire anormale*, ne se manifestant pas au contact des solutions diluées de NaCl , mais seulement en présence de CO_2 .

« Dans l'acide carbonique, conclut M. HIJMAN, nous avons reconnu un agent capable de révéler tantôt l'existence de substances hémolysantes anormales dans un sérum pathologique (hémoglobinurie paroxystique *a frigore*), tantôt une diminution de la résistance des hématies, mises en présence des substances hémolysantes normales, soit celles des sérums physiologiques, soit celles du sérum du malade lui-même ».

Même cette autre notion de l'acide carbonique, considéré comme révélateur d'une fragilité globulaire anormale, mérite de nouvelles confirmations.

(1) A. HIJMAN VAN DEN BERGH.— Ictère hémolytique avec crises hémoglobinuriques et fragilité globulaire. *Revue de méd.* 10 janvier 1911, p. 63.

(2) *Loc. cit.*

CONCLUSIONS

Le sujet que nous venons de traiter n'a certes pas le mérite de la simplicité. Les résultats des nombreux travaux qui lui ont été consacrés par les auteurs que nous avons cités sont assez discordants.

Nous pouvons toutefois conclure qu'il existe deux grandes sortes d'hémoglobinuries humaines bien distinctes :

a) *Les hémoglobinuries symptomatiques* d'une infection ou d'une intoxication, rarement observées ;

b) *Les hémoglobinuries paroxystiques « à frigore »*, le plus communément observées, constituant une entité morbide assez nettement caractérisée par ses allures cliniques et par des réactions biologiques.

Pour expliquer la pathogénie de l'hémoglobinurie paroxystique deux hypothèses restent en présence :

a) *L'hypothèse de l'hémoglobinurie par hémoglobinémie d'origine globulaire :*

b) *L'hypothèse de l'hémoglobinurie par hémolyse intrarénale ou intra urinaire* d'hématies provenant d'hémorragies glomérulaires.

De solides arguments, des faits cliniques et expérimentaux plaident en faveur de l'une et de l'autre hypothèse. Ont-elles toutes les deux raison, c'est-à-dire y a-t-il des hémoglobinuries paroxystiques avec hémoglobinémie sans hémorragie rénale et des hémoglobinuries sans hémoglobinémie, avec seulement hémorragie rénale et hémolyse immédiate, ayant toutes le même type clinique, ou bien y a-t-il des hémoglobinuries précédées d'hémoglobinémie fugace s'accompagnant rapidement d'hémorragies rénales plus ou moins abondantes, avec hémolyse plus ou moins complète ?

Cependant l'hémoglobinémie préalable d'origine globulaire nous paraît être un fait définitivement établi. Elle a été nettement décelée dans bon nombre d'observations, notamment dans celles de M. WIDAL et ses collaborateurs, quand on a eu la précaution de la rechercher avant l'apparition du symptôme hémoglobinurie.

Les récentes constatations de M. PARISOT concernant la globine et les derniers travaux de MM. FOIX et SALIN ne font que confirmer cette hypothèse qui, ajoutons-le, ne fait en Allemagne l'objet d'aucune contestation.

La présence d'hématies dans les urines n'est nullement incompatible avec l'hémoglobinémie. Les hématuries observées peuvent, en effet, n'avoir qu'une signification d'effet à cause, le stroma dissous des globules rouges ou l'hémoglobine dissoute agissant, selon toute apparence, sur les reins à la façon d'une albumine hétérogène ou d'un suc organique toxique.

L'ancienne théorie de l'hémolyse intrarénale ou in-

traurinaire, de nouveau soutenue par MM. ACHARD et FEUILLIÉ, semble surtout juste pour certaines hémoglobinuries symptomatiques ou expérimentales, lesquelles n'ont que des rapports très éloignés avec les hémoglobinuries paroxystiques.

Quant à l'hypothèse de l'hémoglobinémie d'origine musculaire, telle que l'a conçue M. J. CAMUS, les observations d'hémoglobinémie globulaire et les travaux de de MM. ACHARD et FEUILLIÉ lui ont enlevé toute consistance. Si tant est qu'il puisse y avoir chez l'homme des myopathies faisant partie du syndrome hémoglobinurique, ces lésions musculaires — qui n'ont jamais été prouvées — pourraient, ce nous semble, donner tout au plus naissance à des produits solubles, toxiques, susceptibles de fragiliser, puis d'hémolyser les globules sanguins.

Enfin, un fait qu'il importe de mettre en lumière, c'est les relations étroites qui existent entre les ictères hémolytiques acquis (ictères hémolysiniques et ictères avec fragilité globulaire) et les hémoglobinuries par action plasmatique ou par fragilité globulaire.

Par rapport à ces ictères l'hémoglobinurie paraît n'être, dans beaucoup de cas, qu'un degré de plus dans l'échelle de gravité. Anémies essentielles, ictères hémolytiques acquis, hémoglobinuries avec fragilité globulaire, certains ictères graves, sont vraisemblablement des modalités d'une dyscrasie sanguine initiale. Et dans chacune de ces modalités on retrouve également des nuances de forme, des degrés d'intensité, comme on a pu s'en convaincre dans le cas particulier de l'hé-

moglobinurie, en suivant notre exposé.

L'hémoglobinurie, en tant que maladie, mérite qu'on s'occupe d'elle, car, si elle est rare en Europe, elle sévit sous les climats tropicaux et particulièrement dans certaines de nos colonies où elle est spécialement connue sous le nom de *fièvre bilieuse hémoglobinurique*.

Ainsi, d'après la statistique concernant la morbidité et la mortalité dans l'armée coloniale européenne aux colonies, en 1909, cette affection a occasionné 18 décès sur 59 cas, le pourcentage de la morbidité (toujours par cette maladie) pour 1.000 hommes d'effectif total étant de 0,98 pour l'Annam-Tonkin, de 6,9 pour Madagascar, de 10,5 pour l'Afrique équatoriale, de 18,1 pour l'Afrique occidentale.

La fièvre bilieuse hémoglobinurique s'observe aussi chez les indigènes de nos colonies, en Extrême-Orient principalement. Ainsi pour l'Annam-Tonkin la morbidité par cette affection a été, en 1909, de 5,5 pour 1.000 hommes d'effectif total dans les troupes indigènes.

Quelles relations convient-il d'établir entre les hémoglobinuries paroxystiques « *a frigore* » ou entre les hémoglobinuries symptomatiques que nous venons d'étudier et la fièvre bilieuse hémoglobinurique ? C'est là un problème que nous posons seulement en nous gardant bien, en ce moment, de l'entamer. Mais plus tard, au cours de notre carrière coloniale, si les circonstances nous favorisent, nous avons la ferme inten-

tion d'appliquer les connaissances que nous avons acquises et les nombreux documents que nous avons déjà recueillis à l'étude de cette redoutable maladie tropicale, dont la pathogénie serait si utile à connaître pour la prophylaxie et pour les applications thérapeutiques pratiques et rationnelles qui en découleraient.

Vu : Le Président de Thèse,
ARMAND GAUTIER.

Vu le Doyen,
LANDOUZY.

Vu et permis d'Imprimer :
Le Vice-Recteur de l'Académie de Paris,
L. LIARD.

TABLE DES MATIÈRES

AVANT-PROPOS	II
--------------------	----

PREMIÈRE PARTIE

De l'hémoglobininurie paroxystique « a frigore »	21
CHAPITRE I. — Hypothèse de l'hémoglobininurie par hémoglobinémie d'origine globulaire	21
CHAPITRE II. — Comment se produit l'hémoglobinémie ? Plusieurs théories :	
a) Hémolyse par action combinée du système nerveux et du froid	25
b) Hémolyse par action plasmatique	26
c) Hémolyse par fragilité ou altération globulaire	34
CHAPITRE III. — Principaux facteurs étiologiques incriminés dans l'hémoglobininurie paroxystique	47
CHAPITRE IV. — Hypothèse de l'hémoglobininurie par hémoglobinémie d'origine musculaire	49
CHAPITRE V. — Hypothèse de l'hémolyse intra rénale. Cette hypothèse repose :	
a) Sur des symptômes morbides à localisation rénale	59
b) Sur l'absence d'hémoglobinémie apparente	64
CHAPITRE VI. — Hypothèse de l'hémolyse dans les voies d'excrétion urinaire (calices, bassins, uretères, vessie)	77

DEUXIÈME PARTIE

Rapports entre les ictères hémolytiques et les hémoglobininuries paroxystiques « a frigore »	83
---	----

TROISIÈME PARTIE

Des hémoglobinuries symptomatiques d'origine infectieuse ou toxique	95
CHAPITRE I. — Hémoglobinuries d'origine infectieuse ou microbienne.....	95
CHAPITRE II. — Hémoglobinuries par action toxique chimique alimentaire ou auto-toxique.....	99
CHAPITRE III. — Hémoglobinuries par action prétendue hémolysante de l'acide carbonique.....	107